



# REVISTA

## DEL COLEGIO DE MICROBIÓLOGOS Y QUÍMICOS CLÍNICOS DE COSTA RICA

Volumen 23, Nº3 • Setiembre - diciembre, 2017 • ISSN:2215-3713

# Setiembre - diciembre

### CONTENIDO

#### Artículos

- Resumen sobre el estado actual de la malaria
- Principales causas de ausentismo en la Consulta Externa y el Laboratorio Clínico en la Clínica del Área de Salud de Coronado, CCSS
- *Yersinia enterocolitica* y otros patógenos entéricos en un lactante con cambios en la fórmula infantil
- Tecnologías de secuenciación de nueva generación: Principios, aplicaciones y escenario en Costa Rica

- Esclerosis lateral amiotrófica: presente y retos inmediatos

#### Cartas al editor

- Esclerosis lateral amiotrófica: a propósito de un caso presentado en el Servicio de Neurología del Hospital San Juan de Dios
- Discurso del Lic. Rodrigo Facio Brenes con motivo de la inauguración del pabellón de la Facultad de Microbiología y de bienvenida a los estudiantes de primer año de Universidad
- Hematología Analítica
- Cuentos inconexos





## COLEGIO DE MICROBIÓLOGOS Y QUÍMICOS CLÍNICOS DE COSTA RICA

Tels.: (506) 2224-2602  
(506) 2283-8014  
Fax: (506) 2225-5138  
Apartado postal: 4614-1000  
colmqc@racsa.co.cr  
www.microbiologos.cr

### JUNTA DIRECTIVA 2017-2018:

**Presidenta.** Dra. Lidiette Salazar Palma  
**Secretaria.** Dra. Guiselle Hernández Brenes  
**Tesorera.** Dra. Carolina Loría Acosta.  
**Fiscal.** Dra. Rita María Marín Naranjo  
**Vocal 1.** Dr. Roger Soto Palma  
**Vocal 2.** Dr. Tony Arrieta Araya  
**Vocal 3.** Dr. Rolando Leiva Escalante

### COMITÉ EDITORIAL:

Dr. Gabriel Muñoz Cernadas (Editor jefe)  
Universidad de Ciencias Médicas  
CEC-ICIC  
Dr. César Cerdas Quesada  
Hospital La Católica.  
Dr. Rodrigo Cruz Jiménez  
Hospital Clínica Bíblica  
Dr. Marco Luis Herrera Hidalgo  
Hospital Nacional de Niños, CCSS.  
Dra. Carolina Loría Acosta  
Hospital San Juan de Dios, CCSS.

Correspondencia:  
revistacmqc@microbiologos.cr

**Diagramador:**  
Jorge Vargas González

ISSN: 2215-3713

Derechos reservados ©2017

JVDISEÑO

jv.casa7@gmail.com / 8387+4343



La Revista del Colegio de Microbiólogos y Químicos Clínicos de Costa Rica es publicada cuatrimestralmente por este colegio profesional. Constituye un medio de divulgación del quehacer científico de investigadores nacionales e internacionales y cumple con un propósito de responsabilidad social con nuestros colegiados y con los gremios profesionales afines.

Esta revista publica trabajos originales en español e inglés, es de acceso libre y sin costo de suscripción.

## ÍNDICE

### Nota del editor

85 Dr. Gabriel Muñoz-Cernadas, Editor jefe.

### Artículos

- 86 Resumen sobre el estado actual de la malaria, *Mónica Prado Porras*, Departamento de Parasitología y Centro de Investigación de Enfermedades Tropicales, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica
- 91 Principales causas de ausentismo en la Consulta Externa y el Laboratorio Clínico en la Clínica del Área de Salud de Coronado, CCSS., *María de los Ángeles Acuña-Rodríguez*, Laboratorio Clínico. Área de Salud de Coronado. CCSS
- 103 *Yersinia enterocolitica* y otros patógenos entéricos en un lactante con cambios en la fórmula infantil, *Cristian Pérez-Corrales*, División de Diagnóstico Molecular, Laboratorio Clínico, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", CCSS. y Comité de Control y Prevención de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", CCSS. *Valeria Peralta-Barquero*, *Estela Morera-Araya*, *Melissa Wong-Araya*, División de Diagnóstico Molecular, Laboratorio Clínico, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", CCSS. *Marcela Hernández de Mezerville*, Comité de Control y Prevención de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", CCSS.
- 111 Tecnologías de secuenciación de nueva generación: Principios, aplicaciones y escenario en Costa Rica, *Mariela Solano-Vargas*, Centro de Investigación en Hemoglobinas y Trastornos Afines (CIHATA-UCR), Universidad de Costa Rica. *José Molina-Mora*, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica
- 120 Esclerosis lateral amiotrófica: presente y retos inmediatos *Franz Chaves-Sell*, Médico especialista en Neurología y miembro de la Academia Nacional de Medicina. Hospital Clínica Bíblica, San José, Costa Rica

### Cartas al editor

- 123 Esclerosis lateral amiotrófica: A propósito de un caso presentado en el Servicio de Neurología del Hospital San Juan de Dios. *Luis F. Rojas-Solano*
- 127 Inauguración del pabellón de la Facultad de Microbiología y de bienvenida a los estudiantes de primer año de Universidad. *Rev. Ciencias Sociales 156: 111-117 / 2017 (II) ISSN: 0482-5276*
- 132 Hematología Analítica, *Dr. Jorge Elizondo-Cerdas*, Catedrático, Universidad de Costa Rica, Ex-Director del Servicio de Hematología Hospital San Juan de Dios
- 133 Cuentos inconexos de Adolfo Quesada Chanto. *Gabriel Muñoz-Cernadas*
- 134 • Instrucciones para los autores
- 136 • Próximos eventos

## Nota del editor

El mes de setiembre pasado el Ministerio de Salud de Costa Rica emitió una alerta sanitaria, ya que debido al aumento en el número de casos de malaria en Nicaragua se eleva el riesgo de que aparezcan nuevos brotes en nuestro país por la alta tasa de migración de nicaragüenses al suelo nacional.

El primer artículo de este número es una excelente revisión, aunque breve, sobre la malaria. El artículo de la Dra. Prado aporta datos actualizados y una valiosa bibliografía sobre la situación de esta enfermedad en Costa Rica. Este trabajo sirve como complemento a los dos artículos sobre casos clínicos producidos por *Plasmodium vivax* y *Plasmodium falciparum* que fueron publicados en el número anterior.

El segundo artículo es un trabajo de investigación que identifica las principales causas por las cuales los pacientes no acuden a las citas programadas en los servicios de consulta externa y laboratorio clínico en un centro de salud de la Caja Costarricense de Seguro Social. La estadística ha adquirido un papel clave en la investigación, al transformar los datos en información útil para la toma de decisiones con el fin de orientar el trabajo. Alcanzar la meta deseada y las conclusiones y recomendaciones después del análisis de los resultados son de gran valor.

El tercer artículo es un caso clínico presentado por el Dr. Cristian Pérez y colaboradores, del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” producido por *Yersinia enterocolitica* que no solo se describe las características y evolución del caso, sino que menciona con gran detalle los métodos bacteriológicos y moleculares utilizados para identificar el microorganismo. También ofrece una excelente revisión de los diferentes patógenos involucrados en los cuadros diarreicos de los infantes.

Las técnicas de diagnóstico molecular son utilizadas cada vez con más frecuencia en los laboratorios clínicos aportando un resultado preciso y rápido de gran utilidad para el médico y el paciente. El trabajo de la Dra. Mariela Solano y el Dr. José Molina sobre la secuenciación del ADN y las tecnologías involucradas en este proceso, nos actualiza en este procedimiento y su aplicación en nuestro país.

El último artículo es una contribución del Dr. Franz Chaves Sell, médico neurólogo miembro de la Academia Costarricense de Medicina, que presenta una revisión sobre la esclerosis lateral amiotrófica, el diagnóstico diferencial y las nuevas investigaciones que se llevan a cabo para el tratamiento de esta enfermedad. Este artículo se complementa con el aporte del Dr. Luis Francisco Rojas Solano que aparece en la sección de cartas al editor, que es un maravilloso relato donde explica el origen del nombre con el que también se le conoce, como enfermedad de Lou Gehrig.

Publicamos en este número un artículo que será altamente apreciado por todos nuestros lectores.

Este año se conmemora el centenario del nacimiento del Lic. Rodrigo Facio Brenes, ex rector de la Universidad de Costa Rica, cuya memoria perdura en los que lo conocieron y en aquellos que, a través de su trabajo lo hemos podido admirar.

Por iniciativa del Dr. Bruno Lomonte Vigliotti, presentamos el discurso pronunciado por el Lic. Facio el día de la inauguración del edificio de la Facultad de Microbiología de la Universidad de Costa Rica. Este artículo fue publicado este año en la revista de Ciencias Sociales de la Universidad de Costa Rica, también recordando el centenario del natalicio del Lic. Facio Brenes.

No hay duda de que este acontecimiento histórico y el mensaje del señor rector es altamente enriquecedor para los profesionales y jóvenes estudiantes de microbiología que leen esta revista, al acercarnos a los orígenes de nuestra carrera y la lucha y el pensamiento de un personaje de la estatura del Lic. Rodrigo Facio.

Quiero agradecer al Dr. Lomonte y a la Lcda. María Fernanda Arguedas, editora de la Revista de Ciencias Sociales, este valioso aporte que estoy seguro será altamente apreciado por nuestros lectores.

Dr. Gabriel Muñoz-Cernadas  
Editor jefe

# Resumen sobre el estado actual de la malaria

## Overview on the current status of malaria

Mónica Prado Porras<sup>1</sup>

### Resumen:

La malaria es una enfermedad causada por protozoarios del género *Plasmodium* sp. A pesar de una significativa reducción en la morbilidad y la mortalidad, la malaria continúa siendo un problema de salud muy importante. En el 2015 la OMS reportó 451 242 casos en América y a inicios del 2017 se emitió una alerta epidemiológica por aumento en los casos de malaria en la región. Factores tan diversos como complejos, tales como el desarrollo de resistencia a antimaláricos, la falta de nuevas terapias farmacológicas, los movimientos migratorios y los cambios en el medio ambiente que favorecen el desarrollo del mosquito *Anopheles*, vector del parásito causante de la malaria, han incidido negativamente en las propuestas de la OMS en cuanto a la erradicación de la malaria en varios países. El presente resumen presenta una visión general del estatus epidemiológico de la malaria en América, principalmente de Costa Rica, en los últimos años.

**Palabras clave:** Gluc microproteínas, urea, nitrógeno ureico, semántica, fonética, terminologías.

### Abstract:

Malaria is a disease caused by protozoa of the genus *Plasmodium* sp. Despite a significant reduction in morbidity and mortality, malaria continues to be a very important health problem. In 2015, WHO reported 451 242 cases of malaria in America. At the beginning of 2017, the WHO issued an epidemiological alert due to increase in the number of malaria cases in the region. Factors as diverse as complexes, such as development of antimalarial resistance, lack of new drug therapies, human migratory movements and changes in the environment that are conducive to the development the *Anopheles* mosquito, vector of the parasite causing malaria, have negatively impacted on the goal of WHO with regard to the eradication of malaria in several countries. This summary provides an overview of the epidemiological status of malaria in America, focusing on Costa Rica, in recent years.

**Key words:** malaria, *Plasmodium*, cases, América, Costa Rica

### Introducción

La malaria es una enfermedad parasitaria presente en la historia de la humanidad por cientos de años <sup>(1,2)</sup>. Actualmente, a pesar de la disminución en las tasas de morbilidad y mortalidad, continúa siendo un problema de salud pública importante en muchas regiones <sup>(3)</sup>.

La malaria es causada por parásitos del género *Plasmodium*, los cuales son transmitidos de forma

natural al ser humano por picaduras de mosquitos hembra del género *Anopheles*. Existen alrededor de 250 especies de *Plasmodium* que pueden infectar reptiles, pájaros y mamíferos, sin embargo sólo 5 especies son de importancia humana: *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* y *P. knowlesi*.

*P. falciparum* es la especie involucrada en la mayoría de casos que cursan con complicaciones clínicas y muerte.

La malaria en el ser humano es considerada una infección antroponótica, es decir se transmite de humano a humano por la picadura del mosquito infectado, con excepción de la causada por *P. knowlesi*, la cual es de origen zoonótico.

Durante la ingesta de sangre de mosquitos *Anopheles* hembras, los esporozoitos entran en contacto con el ser humano. Algunos esporozoitos inoculados pueden

Recibido el 25/11/2017, aceptado para su publicación el 27/11/2017

1. Departamento de Parasitología y Centro de Investigación de Enfermedades Tropicales, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica.

Correspondencia: monica.pradoporras@ucr.ac.cr

alcanzar el torrente sanguíneo y llegan al hígado donde se multiplican asexualmente en un proceso llamado esquizogonía y que dará lugar a los merozoitos. Esta fase del ciclo de vida de *Plasmodium* se conoce como la fase exo-eritrocitaria y se caracteriza por ser silente en cuanto a síntomas o manifestaciones clínicas. Los merozoitos dejan el hígado empaquetados en merozomas, los cuales liberan los merozoitos en el torrente sanguíneo. Los merozoitos infectan los eritrocitos e inician la fase eritrocitaria, en donde, nuevamente, se multiplican de manera asexual para formar merozoitos, que infectarán glóbulos rojos. Durante esta fase se presentan las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Algunos merozoitos se diferencian a gametocitos, formas sexuales, que serán ingeridas por el vector. En el intestino del mosquito, los gametocitos femeninos y masculinos maduran a gametos, ocurre la fertilización y se forma un cigoto móvil llamado oocinet, el cual atraviesa la pared intestinal y se desarrolla a un ooquiste. Los esporozoitos, formados por división asexual en el ooquiste, migran hacia las glándulas salivales del mosquito para ser inyectados durante la próxima picadura.

El hallazgo de parásitos dentro de mosquitos preservados en ámbar del periodo Paleoceno es evidencia de la larga relación entre estos parásitos hemsporidios y animales <sup>(1)</sup>. El nombre de malaria tiene su origen en raíces italianas que significan “mal aire”. La idea de que la enfermedad provenía de gases putrefactos provenientes de la tierra se mantuvo durante todo el siglo IX. Fue hasta 1880, que Charles Louis Alphonse Laveran notó un pigmento negro en la sangre de las personas que sufrían de fiebre <sup>(2)</sup>. Laveran atribuyó este pigmento a la malaria y describió los cambios de los parásitos durante su ciclo de vida en el ser humano. Asimismo, Laveran propuso que un mosquito estaba involucrado en la transmisión del parásito <sup>(4)</sup>. Esta presunción fue probada años después por Ronald Ross, quien con sus estudios de malaria aviar, probó que estos parásitos eran transmitidos por mosquitos <sup>(2)</sup>. Poco después, en 1898, Batista Grassi y colegas demostraron que los hallazgos de Ross también aplicaban para la malaria humana e introdujeron el género *Plasmodium*. El grupo liderado por Grassi también descubrió que los mosquitos involucrados en la transmisión de *Plasmodium* al ser humano, pertenecen al género *Anopheles* <sup>(2)</sup>. Durante los años siguientes se realizaron una serie de descubrimientos muy importantes para la descripción completa del ciclo de vida del parásito, así como de las manifestaciones clínicas de esta infección. En 1947, Henry Shortt y Cyril Garnham describieron la fase hepática de la infección en monos, lo que confirmaron años después con biopsias de hígado de voluntarios infectados con *P. vivax*. Posteriormente, Krotoski determinó la persistencia de estadios hepáticos de *P. vivax* y *P. ovale*, llamados hipnozoitos <sup>(2, 5)</sup>.

*P. knowlesi*, una nueva especie de *Plasmodium* capaz de causar infecciones de origen zoonótico en los seres

humanos, fue descrita por primera vez en 1965 como agente causal de malaria en seres humanos <sup>(6)</sup>.

### Situación actual: morbilidad y mortalidad

A pesar de la reducción en el número de casos y en el número de muertes por malaria, esta infección aún representa un problema de salud pública en muchas regiones.

En el 2015, la OMS reportó 212 millones de casos y 429 000 muertes, principalmente en el continente africano <sup>(3)</sup>. La mayoría de las muertes se reportan en niños menores de 5 años y mujeres embarazadas. El 99% de los casos con complicaciones clínicas y muertes fueron causadas por *P. falciparum*, mientras que durante ese año sólo 3100 casos fatales fueron causados por *P. vivax*. Sin embargo, según la Organización Mundial de la Salud la mortalidad real debido a malaria, y probablemente otras enfermedades parasitarias, podría estar subestimada debido a la falta de diagnóstico y al no reporte de casos <sup>(7)</sup>.

Los casos de malaria por *Plasmodium falciparum* se encuentra principalmente en África sub-sahariana y en menor grado en Asia, Suramérica y Centroamérica. *P. vivax* es prevalente en Asia, Centro- y Suramérica y *P. ovale* se encuentra principalmente en el oeste de África. *P. malariae* representa sólo un porcentaje pequeño del reporte total de casos principalmente en África sub-sahariana, sureste de Asia y en ciertas regiones de sur América. Por su parte, *P. knowlesi* está presente en países del sureste asiático.

En cuanto a América, el último “Informe de la Situación de la Malaria en las Américas 2014” de la OMS <sup>(8)</sup>, indicó que hubo 108 millones de personas en riesgo de adquirir malaria, con un reporte de 389 390 casos de malaria y 87 muertes, la mayoría en el área del Amazonas. Esto significó una disminución del 67% de los casos reportados y de un 79% de las muertes por malaria, en comparación con el año 2000. Sin embargo, en la actualidad la malaria es aún endémica en 21 países de América, dentro de ellos Nicaragua y Panamá, países limítrofes con Costa Rica, lo cual representa un riesgo de introducción de casos nuevos, especialmente por la migración humana.

Cabe destacar que en febrero del 2017 la OMS publicó una alerta epidemiológica por aumento en los casos de malaria en las Américas. Para el año 2015, los casos de malaria aumentaron un 16% con respecto al 2014, presentándose un total de 451 242 casos. Para el año 2016 se mantuvo el aumento en el número de casos en algunos países, sin embargo, se reportó un aumento en la proporción de casos de malaria debido a *P. falciparum*. Lo anterior implica una mayor proporción de complicaciones y casos graves, asimismo la posibilidad de introducción de cepas resistentes a los fármacos antipalúdicos. Al mismo tiempo, se insiste en la importancia de la vigilancia epidemiológica para disminuir el riesgo de introducción,



principalmente en Costa Rica y Cuba donde se reportaron casos de malaria en el 2017.

Panamá reportó un incremento de los casos de malaria del 2014 con respecto al 2013, probablemente por el aumento en las actividades mineras que implican contacto con los hábitats de los mosquitos, aunado a medidas irregulares para el control de vectores <sup>(8)</sup>. Durante el año 2016 los casos aumentaron, presentándose 769 casos autóctonos y 42 importados, lo que representa un aumento de 249 casos captados en comparación con el 2015. En el año 2017 se reportan 547 casos confirmados, la mayoría por *Plasmodium vivax*, un poco menos que los 589 casos reportados en el 2016 <sup>(9, 10)</sup>.

En el año 2014, Nicaragua notificó 1.163 casos de malaria <sup>(3)</sup>. La prevalencia aumentó significativamente en los años posteriores con 2307 casos totales en el 2015 y 6284 para el 2016 <sup>(11)</sup>.

En cuanto a la situación de la malaria en Costa Rica, en el 2014 se reportaron 6 casos, lo que representa una disminución del 99.7% con respecto al 2010. De los 6 casos reportados, cinco casos fueron causados por *P. falciparum* (3 casos importados de África) y *P. vivax* (2 casos importados de Nicaragua), y un caso fue autóctono por *P. malariae* en Sarapiquí de Heredia, lugar considerado un foco residual inactivo, o sea un lugar donde se reportó la presencia de la infección de manera sostenida pero que actualmente no presenta reporte continuo de casos de malaria.

En el año 2015 se reportaron 8 casos importados de malaria, 4 casos causados por *P. vivax* y 4 causados por *P. falciparum*, sin reporte de casos autóctonos. Para el año 2016 aumentó a 13 casos totales, de los cuales 9 casos fueron importados (6 casos debido a *P. vivax* y 3 causados por *P. falciparum*) y cuatro casos autóctonos por *P. vivax* en Matina, Limón <sup>(11)</sup>. Durante el 2017 se han reportado, hasta el momento (setiembre 2017), 9 casos autóctonos de malaria en Pital de San Carlos, Matina y Sarapiquí por lo que Costa Rica se encuentra en alerta epidemiológica.

Es importante tomar en cuenta que las zonas Huetar Atlántica y Huetar Norte son consideradas zonas de gran actividad agrícola y, por lo tanto, susceptibles a un riesgo aumentado de casos de malaria por la migración laboral principalmente.

Un caso particularmente importante es Venezuela, que desde el año 2013, con 78 643 casos totales, ha reportado un aumento sustancial de los casos de malaria, el cual se mantiene hasta la fecha. En el año 2016 se reportó un total de 240 613 casos. El origen de este incremento radica en el impacto en salubridad de los conflictos políticos y sociales que presenta actualmente este país <sup>(11,12)</sup>.

### Estrategias de control

Existen muchas razones de por qué la malaria no se ha erradicado a pesar de la inversión económica y los

esfuerzos hechos durante tantos años. La inestabilidad política, social y económica en países africanos y asiáticos principalmente, representa un punto muy complejo y de gran impacto en el control de la malaria <sup>(13)</sup>. Por otro lado, factores como la resistencia desarrollada por el parásito a los fármacos para tratar malaria, la resistencia del vector a insecticidas, la falta de nuevos recursos terapéuticos y las migraciones humanas, han sido algunos factores que han desacelerado los intentos de erradicación <sup>(13)</sup>.

Una de las implementaciones más importantes para los logros en el control de la malaria, es la introducción masiva de mosquiteros impregnados con insecticidas (MTI). Para el año 2015 se reportó que el 53% de la población en riesgo dormía bajo mosquiteros en África subsahariana, a lo que se le atribuye la reducción del 55% de las muertes en niños menores de 5 años. En Costa Rica, alrededor de 11500 personas duermen bajo MTI (datos del 2014) <sup>(3)</sup>.

Con respecto al control de vectores, el rociado residual intradomiciliario ha sido otra estrategia implementada para el control de *Anopheles*. Sin embargo, debido a la resistencia a los piretroides y su reemplazo por otros insecticidas más costosos, esta acción ha tenido un impacto menor en la reducción de casos de malaria. En Costa Rica, este método no se utiliza para el control de *Anopheles* desde el 2014 <sup>(8)</sup>.

Por otro lado, las estrategias para el desarrollo de vacunas han recibido un fuerte apoyo en el último tiempo, a pesar de que el primer intento de vacunación data de 1973 <sup>(14)</sup>. La vacuna RTS,S/AS01 ha logrado una disminución en la aparición de la enfermedad severa, más no evita el contagio o infección. La vacuna RTS,S/AS01 fue utilizada en el 2009 en ensayos clínicos de fase III en un estudio multicéntrico en 7 países africanos y se ha demostrado que reduce la aparición de malaria severa (causada principalmente por *Plasmodium falciparum*) en un 31,5% en niños de 5 a 17 meses de edad después de 4 dosis <sup>(15)</sup>. Actualmente, la vacuna va a ser probada en un estudio piloto en Kenia, Ghana y Malaui, y se espera vacunar a 360 000 niños entre los años 2018 y el 2020 <sup>(16)</sup>.

Aunque el porcentaje de eficacia de la vacuna RTS,S/AS01 no es muy alto, se concibe que el impacto general en la enfermedad será muy importante. Adicionalmente, más investigaciones y ensayos se realizan para lograr tener una vacuna que demuestre niveles más altos de protección. Al presente existen decenas de propuestas para nuevas vacunas.

### Resistencia y pruebas de diagnóstico rápido

La resistencia a fármacos es un tema de enorme preocupación y la malaria no escapa a esta problemática. Los parásitos *Plasmodium*, han desarrollado diversos mecanismos para evitar la acción de los fármacos antipalúdicos, ya sea mediante mutaciones que afecten el flujo de la droga intracelularmente o que modifiquen el ligando de la droga, entre otros. Hasta la fecha se

ha descrito resistencia a drogas antipalúdicas en tres especies, *Plasmodium falciparum*, *P. vivax* y *P. malariae*.

El desarrollo de resistencia ha sido un golpe a las metas propuestas por organismos de salud internacionales. Al presente se ha reportado resistencia parcial a la artemisinina, la última alternativa farmacológica para tratar la malaria y a la cual no se había referido resistencia. La resistencia a artemisinina está concentrada en Laos, Cambodia, Myanmar, Tailandia y Viet Nam <sup>(17)</sup>. Ante esta situación, la disposición actual de la OMS para el tratamiento de infecciones resistentes en países endémicos implica el uso de terapia combinada de artemisinina. La ACT (artemisinin-based combination therapy) implica el uso de artemisinina y otro fármaco antipalúdico, para aminorar el desarrollo de resistencia y lograr la eliminación de la totalidad de los parásitos en un apersona infectada. La artemisinina elimina la mayor carga parasitaria sanguínea en los primeros tres días de tratamiento y los parásitos remanentes son eliminados por la droga “compañera”.

En el caso de América se considera que con excepción de ciertas regiones, donde hay cepas de parásitos resistentes, el tratamiento de elección todavía es la cloroquina. Para Costa Rica, la normativa indica que se debe tratar los casos de infecciones por *Plasmodium falciparum*, *P. vivax* y *P. malariae* con cloroquina y primaquina siempre y cuando se trate de cepas sensibles a estos fármacos <sup>(18)</sup>. Además, se ha comprobado el reporte de falsos negativos al utilizar diversos métodos de diagnóstico rápido. Se ha descrito que los métodos de diagnóstico rápido que se basan en la detección de la Histidine Rich Protein 2, HRP2, para la identificación de los parásitos en sangre (*P. falciparum*) pueden presentar falsos negativos debido a la selección de parásitos que carecen de o presentan mutaciones en esta enzima <sup>(19)</sup>. Estos pacientes no son diagnosticados a tiempo y por lo tanto no reciben un tratamiento apropiado o lo reciben a destiempo. Los primeros casos de parásitos que carecen de esta enzima fueron reportados en el 2010 en Suramérica y actualmente su prevalencia se ha ido extendiendo <sup>(20)</sup>. Paralelamente, una situación similar se presenta con parásitos que presentan delecciones o mutaciones en el gen *pfhrp2/3* (*Plasmodium falciparum* histidine rich protein 2/3), en regiones asiáticas y africanas, los cuales no son detectados por estos métodos diagnósticos <sup>(19)</sup>.

### Perspectivas generales futuras de acuerdo a las estrategias de la OMS

Para fortalecer las iniciativas para el control y la erradicación de la malaria, la OMS ha desarrollado la ‘Estrategia Técnica Mundial contra la Malaria 2016-2030’ <sup>(21)</sup>. Dentro de las principales metas que se quieren lograr para el 2030 están: la reducción de la incidencia de casos en al menos 40%, reducción de la mortalidad en al menos 40%, eliminación de la malaria en al menos 10 países más y la prevención del resurgimiento de la malaria en los países declarados libres de malaria. En

este documento se explica que para lograr estas metas se debe incrementar el financiamiento para la lucha contra la malaria.

Conjuntamente, la OMS hace hincapié en el comportamiento cíclico de la malaria en las Américas y su relación con factores ambientales además de otros factores económicos y sociales, tales como la migración, el establecimiento de la minería y el déficit diagnóstico en los últimos años, lo que incrementa el riesgo de la introducción de la enfermedad en países donde la transmisión se había controlado.

Además, es imperativo un sistema de vigilancia epidemiológica funcional que monitoree la presencia de casos importados, cambios en el hábitat de los vectores, efectividad de los métodos diagnósticos, entre otros factores. En caso de los países con baja transmisión se recomienda una investigación epidemiológica en donde se identifique el caso, sus características y se analicen las personas relacionadas con el caso en el menor tiempo posible. Se debe tomar en cuenta que los esfuerzos por fortalecer la vigilancia epidemiológica deben ser aún mayores una vez que se ha declarado libre de una enfermedad, principalmente en países como el nuestro donde hay fronteras abiertas y flujo migratorio constante.

### Referencias

1. Poinar, G., Telford, S. R. *Paleohaemaphysalis burmanicus* gen. n., sp. n. (Haemospororida: Plasmodiidae) from an Early Cretaceous biting midge (Diptera: Ceratopogonidae). *Parasitology*. 2005; 131, 79-84.
2. Cox, F.E. History of the discovery of the malaria parasites and their vectors. *Parasites & Vectors*. 2010; 3, 5.
3. Informe mundial sobre paludismo 2016, Organización mundial de la salud, Washington D.C. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254914/1/WHO-HTM-GMP-2017.4-spa.pdf>
4. Bruce-Chivatt, L. J. Alphonse Laveran's discovery 100 years ago and today's global fight against malaria. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1981; 74, 531.
5. Krotoski, W. A., Collins, W. E., Bray, R. S., Garnham, P. C. C., Cogswell, F. B., Gwadz, R. W., Killick-Kendrick, et al. Demonstration of hypnozoites in sporozoite-transmitted *Plasmodium vivax* infection. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1982; 31, 1291-1293.
6. Jongwutiwes, S., Putaporntip, C., Iwasaki, T., Sata, T., Kanbara, H. Naturally acquired *Plasmodium knowlesi* malaria in human, Thailand. *Emerging infectious diseases*. 2004; Dec. 10 (12): 2211-3.
7. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre Paludismo 2013. Washington D.C. Disponible en: [http://www.who.int/malaria/publications/world\\_malaria\\_report\\_2013/report/es/](http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2013/report/es/)
8. Organización Mundial de la Salud. Informe de la situación de la malaria en las Américas, 2014. Washington, D.C. 2016; Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=12851%3Areport-on-the-situation-](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=12851%3Areport-on-the-situation-)

of-malaria-in-the-americas-2014&catid=1233%3Amalaria-program&Itemid=42230&lang=es

9. Departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud (Minsa). (2017). Boletín Número 45. Gobierno de la República de Panamá.

10. Departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud (Minsa). (2016). Boletín Número 52. Gobierno de la República de Panamá.

11. Organización Mundial de la Salud. Alerta Epidemiológica. Aumento de casos de malaria. 15 de febrero de 2017. Washington, D.C. Disponible en: [www.paho.org/.../index.php?...2017-malaria-epidemiological...epidemiological...](http://www.paho.org/.../index.php?...2017-malaria-epidemiological...epidemiological...)

12. Organización Mundial de la Salud. Estadísticas interactivas sobre paludismo. Washington, D.C. 2017. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_topics&view=readall&cid=8110&Itemid=40757&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=readall&cid=8110&Itemid=40757&lang=es)

13. Martens, P., & Hall, L. Malaria on the move: human population movement and malaria transmission. *Emerging infectious diseases*. 2000; 6, 103.

14. Clyde DF, Most H, McCarthy VC, Vanderberg JP. Immunization of man against sporozite-induced falciparum malaria. *Am J Med Sci*. 1973; 266, 169-77.

15. Rts, S. C. T. P., Agnandji, S. T., Lell, B., Fernandes, J. F., Abossolo, B. P., Methogo, B. G., et al. A phase 3 trial of RTS,

S/AS01 malaria vaccine in African infants. *The New England journal of medicine*. 2012; 367, 2284-95.

16. World Health Organization (WHO). World Malaria Report. Washington, D.C. 2016. Disponible en: <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2016/report/en/>

17. Imwong, M., Suwannasin, K., Kunasol, C., Sutawong, K., Mayxay, M., Rekol, H., et al. The spread of artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum* in the Greater Mekong subregion: a molecular epidemiology observational study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017; 17, 491-497.

18. Grupo Técnico Nacional de Enfermedades Vectoriales. Norma de Malaria. San José, Costa Rica: El Ministerio. 2016; 60 p.

19. Gatton, M. L., Dunn, J., Chaudhry, A., Cketic, S., Cunningham, J., & Cheng, Q. Implications of Parasites Lacking *Plasmodium falciparum* Histidine-Rich Protein 2 on Malaria Morbidity and Control When Rapid Diagnostic Tests Are Used for Diagnosis. *The Journal of Infectious Diseases*. 2017; 215, 1156-1166.

20. Solano, C. M., Okoth, S. A., Abdallah, J. F., Pava, Z., Dorado, E., Incardona, S., et al. Deletion of *Plasmodium falciparum* histidine-rich protein 2 (pfhrp2) and histidine-rich protein 3 (pfhrp3) genes in Colombian parasites. *PloS one*. 2015; 10, e0131576.

21. Organización Mundial de la Salud. Estrategia Técnica Mundial contra la Malaria 2016-2030. Washington D.C. Disponible en: [www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241564991/es](http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241564991/es)

# ¿FACTURA ELECTRÓNICA?

Elabo, el mejor sistema para laboratorios clínicos en la nube que incluye Facturación electrónica.

  
**Pura Vida Cloud**  
El poder de la nube a su servicio

 8315-7327

 [irene@puravidacloud.com](mailto:irene@puravidacloud.com)



# Principales causas de ausentismo en la Consulta Externa y el Laboratorio Clínico en la Clínica del Área de Salud de Coronado, CCSS

## Leading causes of absenteeism in the external consultation and clinical laboratory in the clinic in the Area de Salud de Coronado, CCSS

María de los Ángeles Acuña-Rodríguez<sup>1</sup>

### Resumen:

La ausencia de pacientes a las citas programadas (ausentismo) en los diferentes centros de salud de la Caja Costarricense de Seguro Social, se ha convertido en un fenómeno que obstaculiza la adecuada planificación a todo nivel, causando pérdidas económicas y la subutilización de los recursos disponibles para la atención de los pacientes.

Dado que el paciente es el principal involucrado en este fenómeno, se desarrolla una investigación exploratoria cuantitativa de las principales causas internas y externas (propias del paciente), que influyen para que se presente esta situación, utilizando como método para la obtención de información la encuesta telefónica. Esta encuesta se aplicó a una muestra estadísticamente representativa del total de personas ausentes en el primer semestre de 2016 en los servicios de Consulta Externa y Laboratorio Clínico del Área de Salud de Coronado, manteniendo la proporción en la muestra de acuerdo con el número de pacientes ausentes por servicio.

Como principales conclusiones se encontró que el ausentismo es un fenómeno multicausal que, a nivel interno, es atribuido principalmente a las citas a largo plazo, exceso de trámites en ambos servicios y a una atención complicada. A nivel externo obedece al olvido de la cita, a problemas personales o de salud y la dificultad de contar con permiso en el trabajo. Se presenta más en el género femenino, en todas las edades y en ocupaciones como amas de casa, trabajadores y estudiantes, notándose un mayor grado de ausentismo conforme disminuye la escolaridad y, paradójicamente, en los Equipos Básicos de Atención Integral en Salud (EBAIS) más cercanos a este centro médico.

**Palabras clave:** Ausentismo, servicios de salud, usuarios, reprogramación de citas, laboratorio clínico, consulta externa.

### Abstract:

The absence of patients to scheduled appointments (absenteeism) in health centers in the Costa Rican Social Security System, has become a phenomenon that obstructs the proper planning at all levels, causing millions of dollars losses and underutilization of the resources available for the care of patients. Given that the patient is the protagonist of this phenomenon of the management, a quantitative research of the main causes was developed, internal and external (attributed to patients), which promotes the phenomenon. A telephone survey was used as the method to obtain information. This survey was applied to a statistically representative sample of the total number of people missing in the first half of 2016 in the outpatient service and the clinical laboratory in the Area de Salud Coronado, keeping the proportion in the sample according to the number of patients absent in each service. As a conclusion, we found that absenteeism is a multicausal phenomenon which, internally, is mainly attributed to: long term appointments, excess of formalities in both services and complex attention. Externally, it is due to forgetting the appointment, personal or health problems, and the difficulty of having a work leave. This occurs more, in women, in all ages and occupations such as housewives, workers and students. A greater degree of absenteeism was observed in less educated people, paradoxically, in the EBAIS which are closest to the health center.

**Key words:** Absenteeism, health service, users, rescheduling of appointments, clinical laboratory, outpatient services.

## introducción

La pérdida de citas programadas por parte de los pacientes que utilizan los servicios que brinda la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), ocurre en todos los niveles de atención y en los diferentes servicios disponibles. Este comportamiento afecta directamente la calidad del servicio brindado a los usuarios, creándose un esquema difícil de corregir, donde la pérdida diaria de citas genera un grupo de pacientes insatisfechos que posteriormente ejercerá presión tratando de reponer su pérdida en agendas ya programadas y muchas veces sobrecargadas.

Esto contribuye a prolongar los plazos de espera para la reprogramación de una nueva atención y provoca recargos en la atención diaria para casos urgentes. Por otra parte, crea en el usuario una mala percepción acerca del servicio y del sistema de salud en general, sin dejar de mencionar las pérdidas millonarias debidas a la subutilización de todo un equipo de salud disponible para la atención del paciente (médicos, enfermeras, servicios de apoyo, infraestructura, limpieza, mantenimiento, entre otros.)

En términos de gestión este comportamiento constituye un serio problema que impide planificar de la mejor manera, ya que, es difícil establecer metas a futuro con la presencia de un factor adverso que va en crecimiento, cuyas causas no se conocen y que impiden optimizar el servicio como parte de la mejora continua en la prestación del servicio.

El fenómeno del ausentismo, es un problema global que también ocurre en otros países y se presenta no solo en niveles básicos de atención sino también en consultas especializadas. En el año 2009, en Inglaterra se estimaba alrededor del 11% de los pacientes faltaba a sus consultas médicas, en los Estados Unidos las ausencias variaban entre 5 y 34% y en Australia entre 13 a 23%. Durante el año 2010 en Chile se registraron 1.271.859 ausencias de pacientes a consultas médicas de especialistas en el sector público de salud, y esto representó una pérdida económica de 28 millones de dólares para el país.<sup>(1)</sup>

En España, la cifra de ausentismo en la consulta externa va desde el 15% al 23% externa, dependiendo de la complejidad de los hospitales, la población asignada, etc., e influyen variables como la complejidad de la enfermedad, el tiempo de espera, del tipo de consulta, la lejanía del domicilio, el turno del día, la edad de los pacientes, la empatía con el profesional sanitario, la nacionalidad del paciente y la ruralidad.<sup>(2)</sup> Otro estudio, también en

España, revela que el olvido y la confusión de la fecha son las principales causas de no asistencia, teniéndose un porcentaje de alrededor del 13.1% de incumplimiento en las citas.<sup>(3)</sup>

En México, un estudio realizado en una unidad de medicina familiar en el Distrito Federal, sobre los motivos relacionados con el incumplimiento de la cita previa, encontró como principales motivos el olvido de la cita por parte del paciente y los problemas de registro y administrativos por parte de la unidad.<sup>(4)</sup>

A nivel nacional, en el año 2013, los pacientes de la CCSS perdieron 473.610 citas con especialistas médicos, casi la quinta parte de todas las consultas programadas en los hospitales públicos. Tal cantidad de ausencias significaron pérdidas por €33.152 millones para la institución, estableciéndose como causas el simple olvido de la cita hasta razones de mayor consideración. Al respecto, uno de los hospitales donde más se ausentaron los asegurados fue en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia (HRACG), donde de 285.898 consultas programadas en el 2013, se perdieron 53.003.<sup>(5)</sup>

En el año 2015, la inasistencia a citas médicas representó un costo de aproximadamente 219.156 millones de colones a la CCSS, cifra que va en aumento. La Gerencia Médica destacó que la Clínica Clorito Picado fue el centro de salud con el índice más alto de ausentismo, alcanzando el 38,2 por ciento de las citas perdidas.<sup>(6)</sup>

De acuerdo con datos de la CCSS, de 7.581.559 citas asignadas durante el año 2015 para Medicina General, un total de 666.127 personas no se presentaron al centro de salud para ser atendidas, mientras que de 2.974.72 de citas para especialidades, 545.708 pacientes, no asistieron.<sup>(7)</sup>

Podemos mencionar casos específicos como el del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, donde para citas de Medicina General se ausentaron solo 135 personas de un total de 5.154; sin embargo, para servicios de especialidades, que tuvieron 159.411 espacios para atender a los pacientes, 22.053, no se presentaron. Otro caso es el del Hospital Max Peralta de Cartago, que otorgó un total de 184.716 citas para especialidades médicas y 35.146 pacientes se ausentaron. Por último, en el HRACG se habilitaron 282.844 espacios durante el 2015 en servicios de especialidades y 44.843 personas no se presentaron.<sup>(8)</sup>

A nivel local, en el Área de Salud de Coronado en el año 2013, se perdieron solo en el Laboratorio Clínico 13.766 citas, cifra que aumentó en el 2014 a 20.103 lo

que representa una pérdida aproximada de 22 millones de colones.<sup>(9)</sup>

En el año 2015, a nivel general, de un total de 299.030 citas, se perdieron 140.715 de las cuales se sustituyeron 33.916 citas, por lo que la pérdida se redujo a 106.799 citas, lo que representa una pérdida de ₡1.162.423.300 millones aproximadamente.<sup>(9)</sup>

El Área de Salud de Coronado, es una de las clínicas tipo 3 que forma parte de la Red Este, que por su nivel de complejidad, presta servicios en diferentes ramas del quehacer de la salud con un horario de veinticuatro horas todos los días del año, y al igual que muchas otras unidades de la CCSS, también se ha enfrentado a la problemática generada por el ausentismo a las citas programadas de todos los servicios que otorgan.

Debido a ello, diferentes jefaturas, conscientes de su responsabilidad en el uso eficaz y eficiente de los fondos públicos, han puesto en marcha estrategias para utilizar de la mejor forma el recurso disponible pese al ausentismo, sobrecargando las agendas a todo nivel, de modo que los espacios por ausencias puedan ser sustituidos con los pacientes citados de más, como en el caso del Laboratorio Clínico, donde se requiere preparación previa del paciente.

El planteamiento de Demming resulta útil para planificar con conocimiento de causa, generando un plan de acción que, en principio, permita corregir el problema o lograr la mejora deseada.<sup>(10)</sup>

Con base en esta estrategia, se realizó un estudio exploratorio cuantitativo con el fin de conocer de primera mano las principales causas que producen este fenómeno, utilizando la encuesta como herramienta para extraer la información de pacientes que faltaron a su cita en el primer semestre del año 2016 en los servicios de Consulta Externa y Laboratorio Clínico del Área de Salud de Coronado.

Se estableció la ocurrencia de variables internas o propias de la institución que produzcan que el paciente se ausente, como son: la calidad del servicio, la prolongación de tiempos de espera entre citas, la tramitología, excesivo gasto de tiempo en realización de pruebas, y otros. Otras actividades personales externas o referentes al usuario son: olvidos, indiferencia, actividades personales, situación socioeconómica, estado de salud, entre otros.

Se espera que los resultados obtenidos sirvan de base para tomar las medidas correctivas tendientes a eliminar

o al menos disminuir en buena medida el porcentaje de ausentismo en este centro de trabajo.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio exploratorio cuantitativo utilizando la encuesta telefónica directa con preguntas cerradas como fuente primaria, para determinar las principales causas de la no asistencia a las citas programadas. Se dirigió a los pacientes que faltaron a la cita programada en los servicios de Consulta Externa y Laboratorio Clínico del Área de Salud de Coronado en el primer semestre del año 2016, teniendo como sujeto de estudio una muestra representativa y estadísticamente significativa en ambos servicios.

Se extrajeron las listas generales de pacientes ausentes a la cita programada de la base de datos del Área de Salud de Coronado, obteniéndose una muestra con las siguientes características: nombre completo del paciente, número de cédula de identidad, fecha de nacimiento, edad al momento de la encuesta y número de teléfono. La lista se depuró con el fin de que cumpliera con dos condiciones básicas:

- 1) Una persona puede aparecer en varios servicios a la vez, en cuyo caso, se distribuirán en las listas de los dos servicios.
- 2) Aparece solamente una vez en cada servicio.

Posterior a la depuración, se procedió a determinar el total general para establecer el porcentaje de cada servicio en relación a ese total, de modo que la muestra de cada uno refleje ese peso porcentual. (Cuadro 1)

En la encuesta se realizaron preguntas cerradas sobre posibles causas internas (propias de la institución) y externas (propias del paciente), causantes del ausentismo. Por otra parte, con el fin de extraer la mayor información posible aprovechando el recurso utilizado y el esfuerzo realizado, se extrajeron algunos datos socio-demográficos de interés, con el fin de conocer mejor al segmento de la población de este estudio. Además, se investigó sobre el nivel de satisfacción hacia el Área de Salud de Coronado y la CCSS y se solicitaron recomendaciones para mejorar los servicios. (Cuadro 2)

Se extrajeron otros datos de los pacientes que se muestran en el Cuadro 3.

**Cuadro 1.** Población de estudio, correspondiente a pacientes ausentes en el I semestre, 2016.

Servicio	Universo Válido	Peso %	Muestra inicial 95% de confianza	Factor de seguridad	Muestra total	Fracción de muestreo uno de cada
Consulta Externa	19557	0,62	235	8	1881	10,4
Laboratorio	12056	0,38	145	8	1159	10,4
Totales	31613		380		3040	

Fuente: Propia, 2016.

**Cuadro 2.** Preguntas utilizadas en la encuesta de posibles causas internas y externas utilizadas en la encuesta telefónica realizada a pacientes ausentes en el I semestre, 2016.

Causas internas	Causas Externas
Trato administrativo, técnico, profesional o en la atención	Problemas de permiso, personales o económicos
Calidad en conocimiento del personal o en la atención	Olvido
Desconfianza en medicamentos o resultados según corresponda	Coincidencia con otra cita
Citas a largo plazo	Estaba lejos o fuera del país
Desorden en atención, no expica, no saben	En Centro de Salud queda lejos
Exceso de trámites	No cumplir condiciones o llevar muestra
	No encontró compañía
	No llegó a tiempo

Fuente: Propia, 2016.

**Cuadro 3.** Otros datos utilizados en la encuesta telefónica realizada a pacientes ausentes, I semestre 2016.

<b>A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Género</li> <li>• Nivel de escolaridad</li> <li>• Ocupación</li> </ul>
<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lugar de residencia</li> <li>• Edad</li> </ul>
<b>C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Imagen de los servicios recibidos</li> <li>• Imagen sobre la C.C.S.S.</li> <li>• Sugernecias para mejorar ambos servicios</li> </ul>

Fuente: Propia, 2016.



## Resultados

Causas internas y externas de ausentismo en el servicio de Consulta Externa

### 1- Causas internas. (Gráfico 1)

Las principales causas internas en orden decreciente de ocurrencia son: largo plazo de las citas, desorden en la atención, exceso de trámites y calidad de la atención por parte del personal médico.

### 2- Causas externas. (Gráfico 2)

Las principales causas externas obedecen a: olvido de cita (57%), problemas personales o de salud, problemas con permiso u horario en el trabajo.

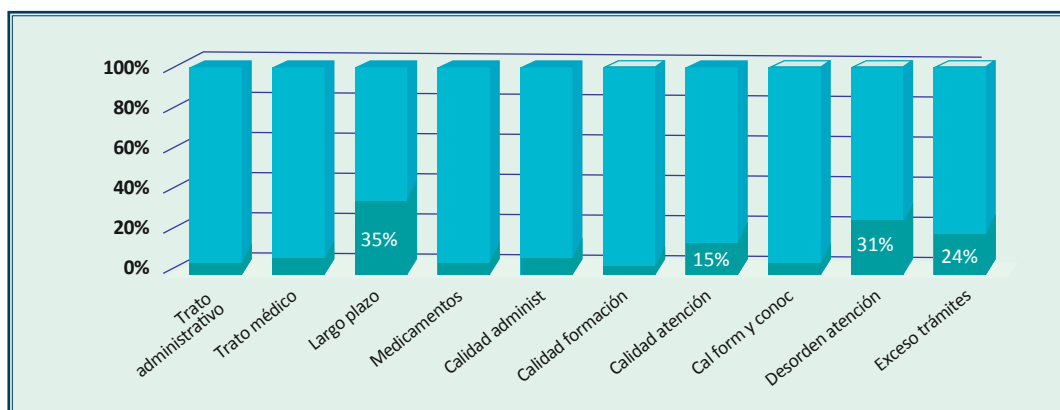
### 3-Causas de ausentismo según variables socio demográficas

#### 3.1 Actividad principal que desempeñan. (Gráfico 3)

Aproximadamente el 80% de ausentismo se da en personas que trabajan, amas de casa y estudiantes.

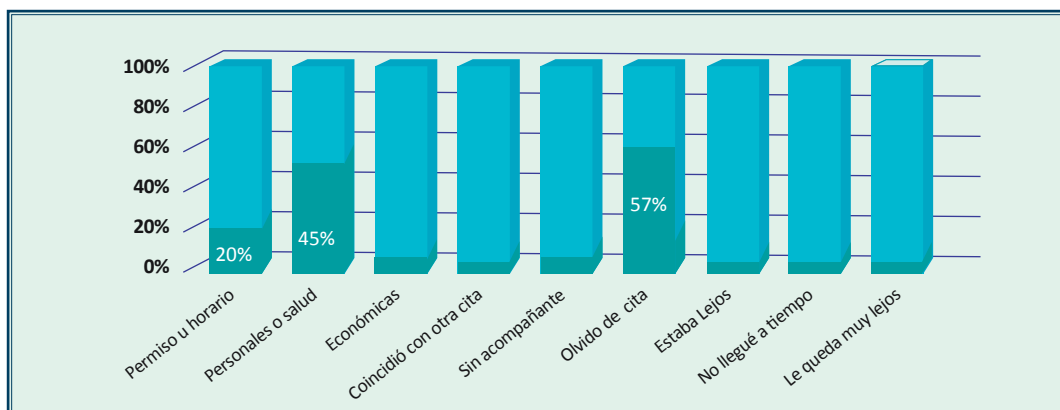
#### 3.2 Nivel de escolaridad. (Gráfico 4)

**Gráfico 1.** Principal causas internas de ausentismo en Consulta Externa, I semestre 2016.



Fuente: Propia, 2016.

**Gráfico 2.** Principales causas externas de ausentismo en Consulta Externa, I semestre 2016.



Fuente: Propia, 2016.

El ausentismo aumenta conforme disminuye el grado de escolaridad.

### 3.3 Según género. (Gráfico 5)

El género femenino presenta mayor ausentismo.

### 3.4 Según grupo etario (Gráfico 6)

El grupo etario con mayor ausentismo oscila entre los 40 a 59 años, seguido de aquellos que tienen más de 20 y menos de 79 años. Por otra parte, los que menos faltan a su cita, son las personas menores de 19 años y mayores de 80 años.

### 3.5 EBAIS de procedencia. (Gráfico 7)

Se ausentan más las personas que proceden de los EBAIS de San Antonio Norte y Centro, y en menor proporción, los de Los Tanques, San Rafael, San Pedro, San Isidro centro y oeste.

Causas internas y externas del ausentismo en el Laboratorio Clínico:

#### a-Causas internas. (Gráfico 8)

Las principales son: largo plazo de las citas (49%), desorden en la atención y exceso de trámites.

#### b. Causas Externas. (Gráfico 9)

Las principales causas externas de ausentismo obedecen a: olvido de cita (61%), problemas personales o de salud, no poder recoger la muestra o cumplir con las condiciones previas, problemas con permiso u horario en el trabajo y no llegar a tiempo.

#### c-Causas de ausentismo según variables socio demográficas

##### 3.1 Actividad principal que desempeñan: (Gráfico 10)

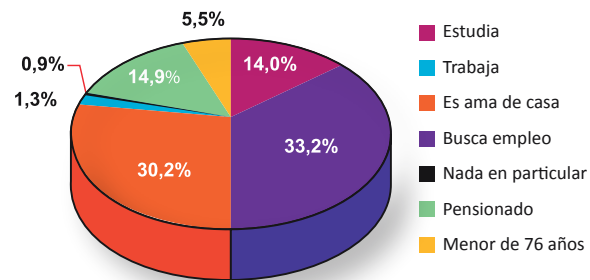
El 82,1 % de ausentismo se da en personas que trabajan, amas de casa y estudiantes.

##### 3.2 Nivel de escolaridad. (Gráfico 11)

El ausentismo aumenta conforme disminuye el nivel de escolaridad.

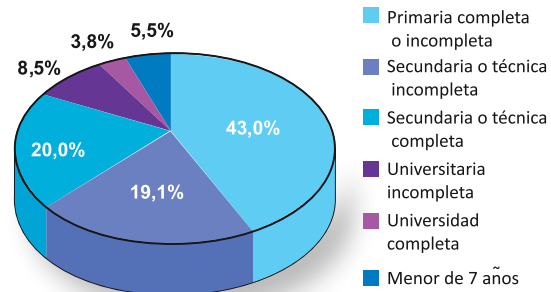
##### 3.3 Según género. (Gráfico 12)

**Gráfico 3. Ausentismo Consulta Externa según actividad, I semestre 2016.**



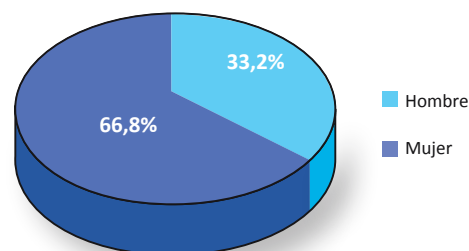
Fuente: Propia, 2016.

**Gráfico 4. Ausentismo Consulta Externa según escolaridad, I semestre 2016.**



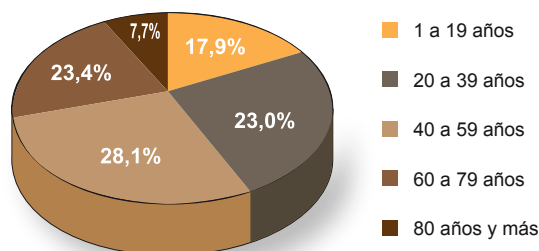
Fuente: Propia, 2016.

**Gráfico 5. Ausentismo Consulta Externa según género, I semestre 2016.**



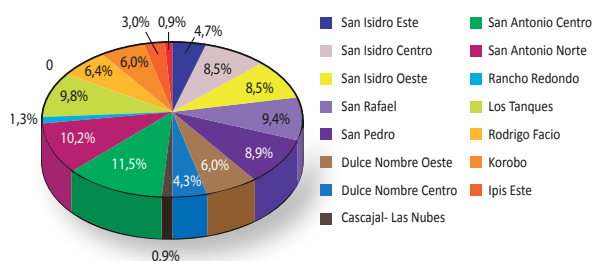
Fuente: Propia, 2016.

**Gráfico 6.** Ausentismo Consulta Externa según grupo etáreo, I semestre 2016.



Fuente: Propia, 2016.

**Gráfico 7.** Ausentismo Consulta Externa según EBAIS, I semestre 2016.



Fuente: Propia, 2016.

El género femenino es el que más se ausenta.

### 3.4 Según grupo etario (Gráfico 13)

El grupo etario con mayor ausentismo oscila entre los 20 a 39 años, y los que menos faltan, son los mayores de 60 y 80 años.

### 3.5 Según EBAIS de procedencia. (Gráfico 14)

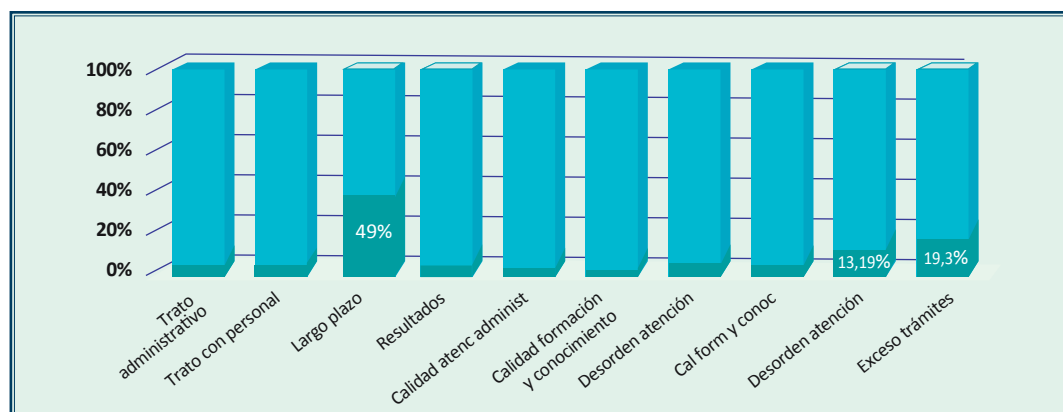
Las personas que proceden de los EBAIS de San Antonio Norte y Centro, son los que presentan mayor ausentismo, seguidos por Dulce Nombre Oeste y San Isidro centro y Los Tanques en menor porcentaje.

C-Principales sugerencias de los pacientes para mejorar los servicios estudiados:

### 1- Consulta Externa. (Gráfico 15)

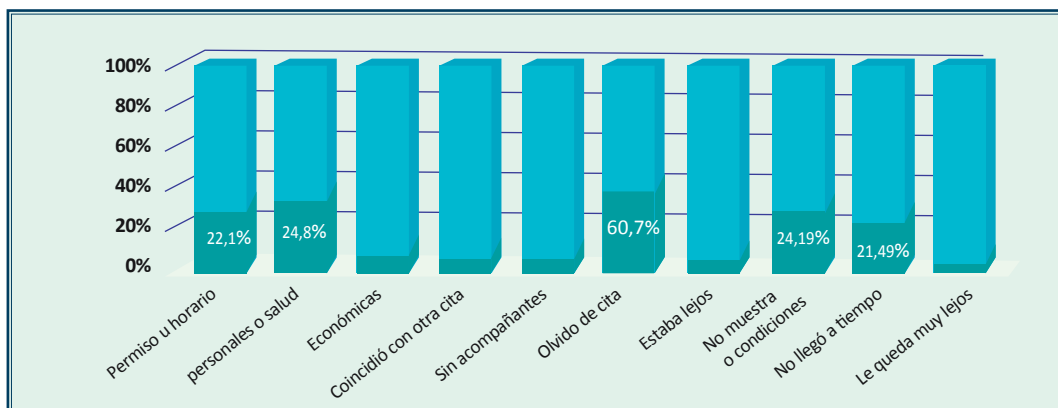
Un 46% considera que el servicio es excelente, un 16 % no sabe o no responde. En menor porcentaje se sugiere: mejor trato y atención médica, una consulta más prolongada y que el médico los pase más rápido. Se menciona también un mejor trato y atención administrativos y se proponen citas por internet, más citas en la tarde, flexibilidad de horarios entre otras.

**Gráfico 8.** Principales causas internas de ausentismo en Laboratorio Clínico, I semestre 2016.



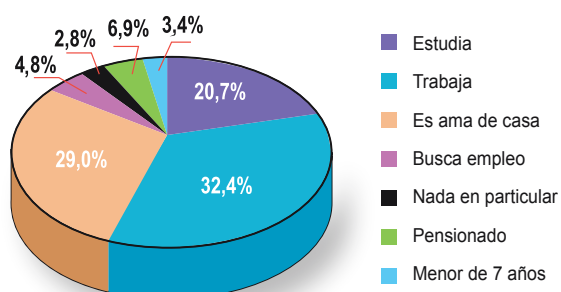
Fuente: Propia, 2016.

**Gráfico 9.** Principales causas internas de ausentismo en Laboratorio Clínico , I semestre 2016.



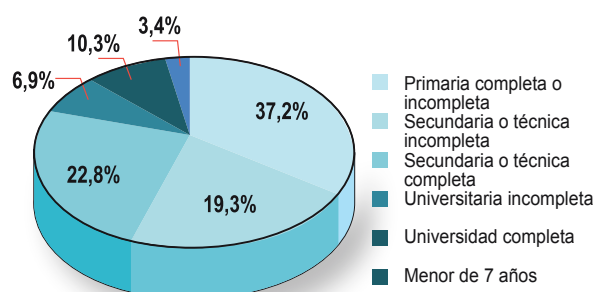
Fuente: Propia, 2016.

**Gráfico 10.** Ausentismo en Laboratorio Clínico según actividad, I semestre 2016.



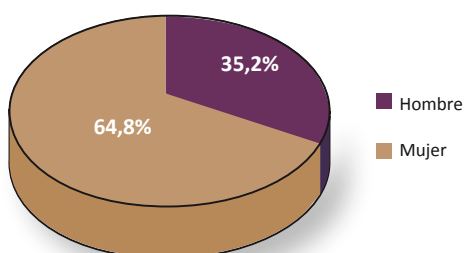
Fuente: Propia, 2016.

**Gráfico 11** Ausentismo en Laboratorio Clínico según escolaridad, I semestre 2016.



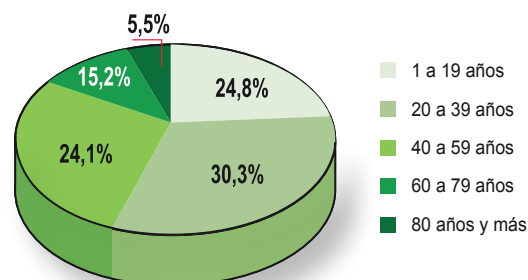
Fuente: Propia, 2016.

**Gráfico 12.** Ausentismo en Laboratorio Clínico según Género, I semestre 2016.



Fuente: Propia, 2016.

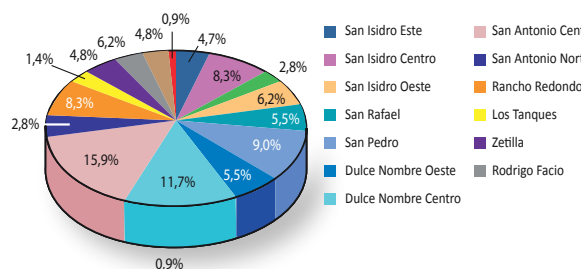
**Gráfico 13.** Ausentismo en Laboratorio Clínico según etéreo, I semestre 2016.



Fuente: Propia, 2016.

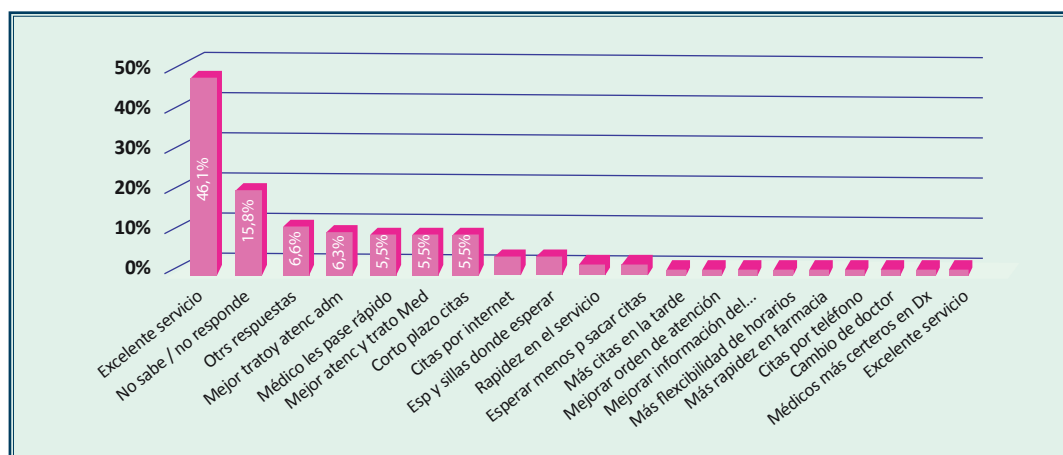


**Gráfico 14.** Ausentismo en Laboratorio Clínico según EBAIS, I semestre 2016.



Fuente: Propia, 2016.

**Gráfico 15.** Sugerencias para mejorar el servicio en Consulta Externa, I semestre 2016.



Fuente: Propia, 2016.

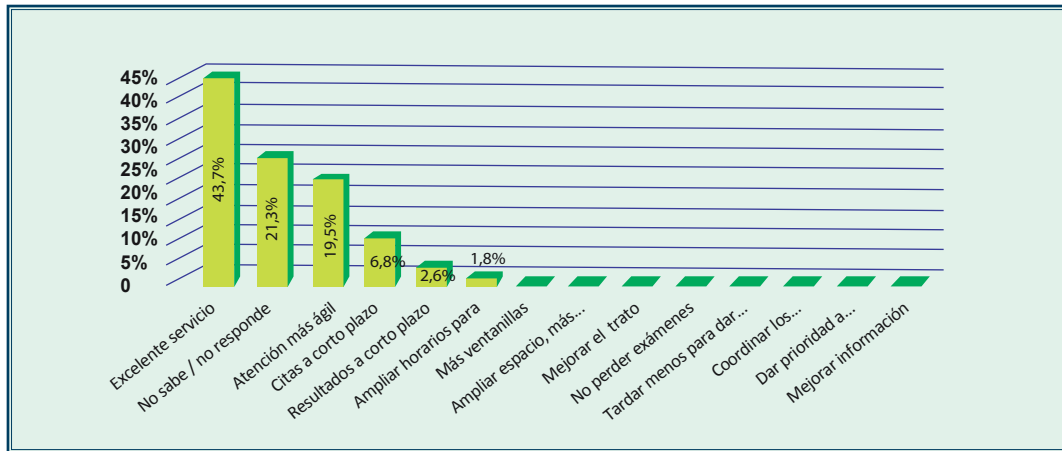
## 2- Laboratorio Clínico. (Gráfico 16)

El 44% considera que el servicio es excelente, un 21 % no sabe o no responde, un 19 % indica una atención más ágil porque es muy larga la fila y en menor porcentaje, citas y resultados a corto plazo, ampliar horario de entrega de muestras, más ventanillas, espacio, sillas y citas a menor plazo.

D-Grado de satisfacción con los servicios recibidos e imagen del paciente respecto a la Caja Costarricense de Seguro Social

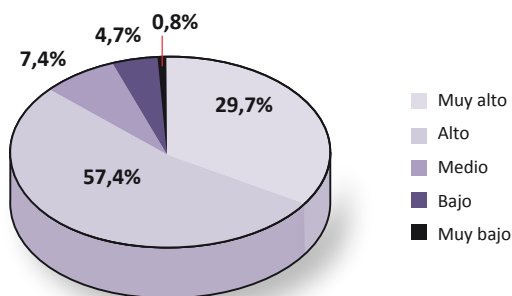
1-Grado de satisfacción. (Gráfico 17) El 57 % de los usuarios tiene un grado de satisfacción alto, mientras que para un 30 % es muy alto. El restante 13 % lo considera de medio a bajo y menos de un 1%, lo considera muy bajo.

**Gráfico 16.** Sugerencias para mejorar el servicio de Laboratorio Clínico, I semestre 2016.



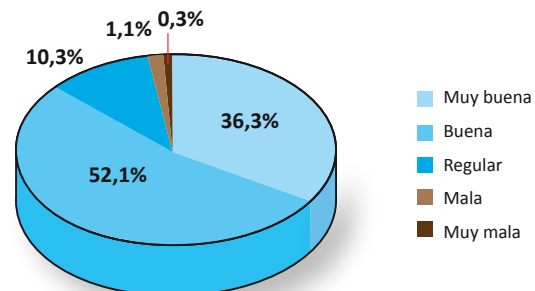
Fuente: Propia, 2016.

**Gráfico 17.** Grado de satisfacción general con los servicios brindados, I semestre 2016.



Fuente: Propia, 2016.

**Gráfico 18.** Imagen general de la C.C.S.S., I semestre 2016.



Fuente: Propia, 2016.

2-Imagen general del paciente con respecto a la Caja Costarricense de Seguro Social. Gráfico 18.

Un 52% de los usuarios tienen una buena imagen de la institución, mientras que un 36 % tiene una muy buena imagen. Sin embargo un 10 % la considera regular y alrededor de un 1.4 % la considera de mala a muy mala.

E-Análisis cruzado de causas externas e internas por servicio vrs variables socio demográficas por servicio.

## Consulta Externa

### 1- Causas internas vrs variables sociodemográficas

Citas a largo plazo (35%), referida el género femenino (69.5%), personas que trabajan (35%) y amas de casa, con edades entre los 40 y 59 años, cuya ocurrencia aumenta conforme disminuye el grado de escolaridad (39%).

Desorden en la atención (31%), referida por el género femenino, amas de casa y personas con trabajo remunerado en igual porcentaje (30%) y en edades comprendidas entre los 20 y 59 años de edad, en igual porcentaje. Se nota un aumento conforme disminuye el grado de escolaridad (36%).

El exceso de trámites ¿Cuáles? (24%), referido más por mujeres (65%), amas de casa (33%) y personas que trabajan (26%), en edades entre los 20 a 59 años de edad, con un porcentaje promedio de 29%.

Mala calidad en la atención por parte del personal médico (15%), referida en mayor porcentaje por mujeres (77%), amas de casa (45%), con edades entre los 20 y 59 años de edad, en igual porcentaje (23%) y que aumenta en ocurrencia conforme disminuye el grado de escolaridad (49%).

## 2- Causas externas vrs variables sociodemográficas

Olvido de la cita (57%), manifestado en mayor porcentaje por el género femenino, en edades comprendidas entre los 40 y 79 años, en personas que trabajan y amas de casa en porcentaje promedio similar (35%) y por un porcentaje no despreciable, por los pensionados. Se nota un aumento, 40%, cuanto menor es el grado de escolaridad. Problemas personales o de salud (45%) y se presenta más dentro del género femenino, en edades entre los 20 y 59 años, en personas que trabajan y amas de casa (+/- 30%), seguido por estudiantes y pensionados (14%), que aumenta conforme disminuye la escolaridad (40%).

Problemas de horario o permiso en el trabajo (20%), que ocurre en hombres y mujeres en porcentaje similar (50%), que trabajan (53%) o estudian (24%) y en edades de menos de 39 años y que aumenta conforme disminuye la escolaridad (30%).

Los EBAIS con mayor ausentismo son San Antonio Centro, Norte y Los Tanques (10%) y los de San Isidro centro y oeste, San Pedro y San Rafael (9%). Lo anterior, indica que el ausentismo parece no obedecer a la lejanía con el centro de salud.

## Laboratorio Clínico

### 1- Causas internas vrs variables sociodemográficas

Citas a largo plazo (49%), principalmente por el género femenino (59%), personas que trabajan (39%) o estudian, en edades entre 1 y 39 años (30%) entre ambos grupos de edad y que aumenta conforme disminuye el grado de escolaridad (28%).

Exceso de trámites (19%), referida por mujeres (58%), personas que trabajan (32%) o estudian (21%), con edades entre 1 y 39 años de edad (39%), que aumenta conforme disminuye el grado de escolaridad (39%).

Desorden en la atención porque no informan o no saben, (13%), en mayor porcentaje por mujeres (58%), personas que trabajan (32%), que estudian y amas de casa, en edades de menos de 1 año a 39 años, que aumenta conforme disminuye el grado de escolaridad (37%).

## 2- Causas externas vrs variables sociodemográficas

Olvido de cita (61%), manifestado más por el género femenino (58%), usuarios que trabajan y amas de casa

(30%), en edades de los 40 a los 79 años, que aumenta conforme disminuye el grado de escolaridad (37%).

No poder recoger la muestra o no cumplir con la preparación previa (24%), más por el género femenino (63%), amas de casa (34%) y personas que trabajan (31%), que aumenta cuanto menor es el grado de escolaridad (60%), y en todos los rangos de edad (23%).

Problemas de permiso u horario de trabajo (22%), en igual porcentaje por ambos géneros (50%), personas que trabajan (53%), en edades entre los 20 y 39 años de edad (47%) y en mayor porcentaje (28%) cuanto menor es el grado de escolaridad.

No llegar a tiempo (21%), manifestada más por el género femenino (61%), personas que trabajan (51%), siendo mayor (29%), cuanto menor es el grado de escolaridad y en edades entre los 20 y 39 años de edad (45%).

De todo lo anterior se concluye que el ausentismo es un fenómeno multicausal que los pacientes atribuyen principalmente a citas a largo plazo, exceso de trámites en ambos servicios para acceder a la atención y a una atención complicada, que es traducida por el usuario en desorden ya que quizá, a nivel interno, se da por un hecho que el paciente está familiarizado con la gestión de cada servicio.

Por otra parte, es evidente que los principales problemas que enfrentan los usuarios a nivel personal son el olvido de la cita, debido a lo prolongado de las mismas, los problemas personales o de salud y la dificultad que representa para el usuario solicitar permiso en el trabajo.

También es importante resaltar que se presenta mayor ausentismo en el género femenino, y en ocupaciones tales como, ama de casa, trabajadores asalariados y estudiantes, con edades que abarcan todos los estratos hasta la edad productiva principalmente, siendo notoria la relación con el grado de escolaridad.

Finalmente, llama la atención que, las personas de EBAIS más cercanos a este centro de salud, sean las que contribuyen en mayor medida con el ausentismo que se presenta, lo que parece indicar que no hay relación con la lejanía al centro de atención y el ausentismo.

## Acciones propuestas para disminuir el ausentismo

- 1- Implementar el recordatorio de cita en todos los servicios, vía mensaje de texto, uno o dos meses antes de la cita con el fin de que el paciente tenga tiempo de organizarse y otro al menos una semana antes de la

cita, que le permita tomar las previsiones del caso, en cuanto a permisos, cambios de horario, sustituciones y otros, según corresponda.

- 2- Proponer la creación de un equipo interdisciplinario para establecer vías cortas, eficientes y coordinadas de acceso a los servicios que se ofrecen, pues aunque todos los colaboradores realizan sus labores, según lo indica la ética y la disciplina, siempre será el paciente el que reciba la atención oportuna y adecuada o el impacto de la tramitología de las diferentes especialidades, que muchas veces discrepan en su abordaje, mientras el paciente es referido de un lado a otro. En este proceso se pierde tiempo valioso en su atención, que incidirá directamente en su recuperación y al final de toda la cadena, se traducirá en el uso ineficiente de los recursos económicos y humanos de la institución, contribuyendo a potenciar las largas listas de espera, citas a largo plazo, etc.
- 3- Sensibilizar al personal colaborador, para que busque una mayor empatía con el paciente, de manera que se le puedan ofrecer más alternativas de atención tomando en cuenta las vicisitudes de la vida, sin dejar de lado la reglamentación necesaria que cada servicio establezca para su adecuado funcionamiento.
- 4- Realizar una campaña educativa hacia los pacientes, con el fin de crear conciencia sobre su responsabilidad como usuario de los servicios de salud y las consecuencias negativas que provocan sus ausencias en la prestación del servicio, (ya que lo vuelven poco eficiente y, por lo tanto, incapaz de brindar los servicios de forma oportuna como lo merece el paciente, causa y motivo del que hacer del personal de salud.

## Referencias

1. Salinas Rebolledo Elizabeth, De la Cruz Mesía Rolando, Bastías Silva Gabriel. Inasistencia de pacientes a consultas médicas de especialistas y su relación con indicadores ambientales y socioeconómicos regionales en el sistema de salud público de Chile. *Medwave* 2014 Oct; 14(9):e6023 doi: 10.5867/medwave.2014.09.6023
2. Pereira-Victorio CJ, e. a. (2016). Absentismo en pacientes a la consulta externa especializada en un hospital de tercer nivel en España. España.
3. Sánchez, M. C., Gómez-Calcerrada J. R., González Sánchez, M. R. O. (1996). Causas de incumplimiento y factores asociados en una consulta concertada.17. España.
4. Medécigo-Micete Consuelo, Constantino-Casas Patricia, Rodríguez-Pacheco José Luis. Incumplimiento de la cita previa en el primer nivel. Motivos relacionados. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2007; 45 (3): 213- 217
5. Díaz, L. F. (12 de marzo de 2014). Asegurados dejaron perder 473.000 citas el año pasado. Obtenido de Entorno Inteligente: Disponible en: <http://www.entornointeligente.com/articulo/2186384/Asegurados-dejaron-perder-473000-citas-el-ano-pasado-12032014>
6. Ramírez, S. L. (16 de junio de 2015). Pérdida de citas médicas por parte de asegurados le costó a la CCSS ¢219 mil millones en 2014. Obtenido de ameliarueda.com: Disponible en: <http://www.ameliarueda.com/nota/ausencia-asegurados-citas-medicas-perdidas-219-mil-millones-colones-ccss>
7. Núñez, M. Ch. (29 de marzo de 2016). Cerca del 10% de pacientes desperdician citas médicas en la CCSS. *Semanario Universidad*. Disponible en: <http://semanariouniversidad.ucr.cr/pais/cerca-del-10-pacientes-desperdician-citas-medicas-la-ccss/>
8. Chacón, m. N. (29 De marzo de 2016). Cerca del 10% de pacientes desperdician citas médicas en la c.C.S.S. Obtenido de semanario universidad: disponible en: <http://semanariouniversidad.Ucr.Cr/pais/cerca-del-10-pacientes-desperdician-citas-medicas-la-ccss/>
- 9 Fuente: presupuesto del área de salud de coronado. 2015. Caja costarricense de seguro social.
10. W.. Edwards Deming- Calidad Total. (29 de marzo de 2016) Disponible en: [calidad.overblog.com/w-edwards-deming](http://calidad.overblog.com/w-edwards-deming)



# *Yersinia enterocolitica* y otros patógenos entéricos en un lactante con cambios en la fórmula infantil

## *Yersinia enterocolitica* and other enteric pathogens in an infant with abrupt changes in infant formula

Cristian Pérez-Corrales<sup>1,II</sup>, Valeria Peralta-Barquero<sup>1</sup>,  
Estela Morera-Araya<sup>1</sup>, Melissa Wong-Araya<sup>1</sup>, Marcela Hernández de Mezerville<sup>II</sup>

### Resumen:

La interrupción prematura de la lactancia materna y las malas condiciones de higiene pueden desencadenar trastornos gastrointestinales en los pacientes pediátricos. Se realiza un reporte de caso de un lactante atendido en el Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) en el presente año, proveniente de un ambiente socioeconómico restringido que presentó las condiciones descritas, desarrollando una enteropatía ambiental y evidenciando la presencia de múltiples patógenos entéricos. El objetivo del análisis del caso es resaltar la importancia de un abordaje social-médico-microbiológico exhaustivo en pacientes que presentan cuadros diarreicos para un oportuno diagnóstico y tratamiento.

**Palabras clave:** Diarrea, enteropatía ambiental, *Yersinia enterocolitica*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, lactancia materna, colonización.

### Abstract:

Premature or abrupt interruption of breastfeeding and poor hygienic conditions can trigger gastrointestinal disorders in children. We hereby describe a one-month-old infant boy who was seen at the National Children's Hospital "Dr. Carlos Sáenz Herrera", Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), in April, 2017, after 2 weeks of loose diarrhea. He had been abruptly weaned after the first week of birth, and lived in a densely populated environment with limited social and economic conditions. The patient developed an environmental enteropathy, while laboratory tests revealed the presence of multiple enteric pathogens. This case illustrates the importance of an exhaustive social-medical-microbiological approach in patients who present diarrhetic symptoms for a timely diagnosis and treatment plan.

**Keywords:** Diarrhea, environmental enteropathy, *Yersinia enterocolitica*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, breastfeeding, colonization.

Recibido el 03/11/2017, aceptado para su publicación el 28/11/2017

I. División de Diagnóstico Molecular, Laboratorio Clínico, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", CCSS.

II. Comité de Control y Prevención de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", CCSS.

Correspondencia: cperezc@ccss.sa.cr

## Introducción

La enfermedad diarreica ha representado uno de los problemas más serios en salud pública a través de los años. Se producen 1 700 millones de casos y más de 500 mil muertes por año en menores de 5 años atribuibles a esta entidad. La diarrea, definida como 3 o más deposiciones blandas o líquidas por día (o mayor que la frecuencia normal de una persona), tiene múltiples etiologías, incluyendo bacterias, virus, parásitos, causas inmunes, entre otras. El aspecto más importante de esta entidad, es quizá el hecho de que gran parte de su incidencia podría disminuirse mediante la implementación y mejora de las condiciones de higiene de manos y sanitización del agua <sup>(1)</sup>.

Dentro de la larga lista de agentes infecciosos relacionados con diarrea se encuentra, aunque en baja proporción, *Yersinia enterocolitica*. La infección por *Y. enterocolitica* ocurre principalmente por consumo de comida contaminada, carne de cerdo mal cocida, leche no pasteurizada o agua mal tratada <sup>(2)</sup>.

El género *Yersinia* pertenece a la familia *Enterobacteriaceae* y agrupa 14 especies, de las cuales únicamente tres se han relacionado con afectación al ser humano, incluyendo *Y. pestis*, *Y. pseudotuberculosis* y *Y. enterocolitica* <sup>(3)</sup>.

Se presenta un caso de atención a un paciente pediátrico con cambios en la fórmula infantil. El abordaje interdisciplinario médico, epidemiológico y microbiológico, determinó la presencia de *Y. enterocolitica*, *Clostridium difficile* y *Escherichia coli* productora de toxina Shiga. Se discuten los aspectos más relevantes con respecto al diagnóstico, manejo clínico e impacto de las alteraciones en la dieta de un paciente pediátrico lactante.

## Reporte de caso

1. Una madre de 23 años, residente de una zona de alto riesgo social y pobreza, asistió al centro médico por diarrea persistente en su niño. Al momento de la consulta el menor tenía 1 mes de nacido y se presentó con buen estado general e hidratado. La madre refirió tres deposiciones diarias, con apariencia sanguinolenta desde el día anterior a la consulta. Refirió haber dejado de amamantar al bebé por presentar alergia a la leche, lo que la llevó a probar dos tipos de fórmula infantil al momento de la consulta.

Se le practicaron exámenes de rutina que incluyeron hemograma y examen general de heces, además de azúcares reductores y no reductores. El primero no mostró desviación de los parámetros normales, en tanto

que el segundo reveló la presencia de pocos eritrocitos y leucocitos. La cantidad de muestra no permitió realizar el ensayo de azúcares reductores. Sin embargo, ante la presencia de leucocitos y eritrocitos, el laboratorio realizó un coprocultivo y análisis moleculares.

La re-valoración del paciente se realizó con los resultados iniciales, por lo que fue dado de alta con modificación nutricional por una fórmula infantil libre de soya y con referencia a una clínica periférica para su seguimiento.

Los ensayos moleculares en heces se efectuaron al día siguiente, resultando negativo por *Campylobacter* spp. y positivo por *Y. enterocolitica* (LightMix®, TIB MolBiol). Se revisaron las placas de agar para coprocultivo buscando colonias sugestivas de *Shigella*, *Salmonella*, *Vibrio*, *Aeromonas*, *Plesiomonas* y *Escherichia coli* productoras de diarrea sin encontrar ninguno de estos agentes. Sin embargo, se logró visualizar colonias pequeñas lactosa negativo en el agar SS, por lo que se decidió identificar estas colonias dados los hallazgos moleculares. La colonia pura fue recuperada y analizada en el sistema Vitek® 2.0 (BioMérieux), identificándose como *Yersinia aldovae*. Se repitió la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR por sus siglas en inglés de *polymerase chain reaction*) utilizando material genético extraído a partir del aislamiento en cultivo puro, esta vez utilizando los *primers* y protocolo descritos por Wannet *et al.* <sup>(4)</sup>, con resultados también positivos. Paralelamente, el aislamiento se envió a confirmar al centro de referencia nacional (INCIENSA) y los productos de PCR fueron secuenciados (Applied Biosystems 3500 Genetic Analyzer®) y analizados (BLAST: *Basic Local Alignment Search Tool*, NCBI, accession N° KF758582.1) <sup>(5)</sup>. Estos ensayos confirmaron la presencia de *Y. enterocolitica*.

## a. Abordaje

Dados los hallazgos de laboratorio, el paciente fue localizado y remitido al Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” de la CCSS, donde se revisó una vez más la historia familiar y clínica. La madre refirió constantes flatulencias fétidas, así como deposiciones muy blandas. Se coordinó entonces para una nueva recolección y análisis de heces.

El examen coproparasitológico se reportó normal, por lo que se decidió revisar nuevamente por la presencia de material genético de *Y. enterocolitica* mediante PCR multiplex. Esta vez, se utilizó el panel sindrómico para enfermedades gastrointestinales Film-array BioFire (BioMérieux). El ensayo fue positivo por *Y. enterocolitica* y *C. difficile*. Tomando en cuenta todos estos hallazgos, se decidió tratar con ciprofloxacina 60 mg/día/7 días para *Y. enterocolitica*, en conjunto con probióticos y revaloración 10 días después. No se prescribió tratamiento para *C. difficile*, por considerarse colonizante dada la edad del

niño, la ausencia de factores de riesgo y manifestaciones clínicas.

## b. Revaloración

Al momento de la consulta de revaloración, la madre refirió una mejora considerable en el estado general del niño. Indicó que había cursado con menos episodios de flatulencias e irritabilidad. Producto de esta mejoría, se le asignó una cita de seguimiento en dos semanas.

## c. Seguimiento

Durante el seguimiento, se recolectó una nueva muestra de heces, de aspecto verduzco, pastoso y blando. El frotis de heces continuó sin presencia de parásitos. Sin embargo, persistió la colonización por *C. difficile* y esta vez se detectó material genético de *E. coli* productora de toxina Shiga (STEC-Stx1) (Film-array BioFire®). Se realizó la siembra en medios selectivos y diferenciales, recuperando colonias para su identificación y prueba de susceptibilidad a antimicrobianos, así como su confirmación molecular mediante PCR multiplex cualitativo. Este último detectó de forma satisfactoria la presencia del gen *eaeA*, pero no la de *stx1*.

Seis meses después del abordaje inicial, el paciente continúa con distorsión gastrointestinal, persistencia de *E. coli* productora de toxina Shiga y se asoció a otros patógenos como Rotavirus y Sapovirus. El ensayo de azúcares reductores finalmente resultó negativo, y se continúa con estudios por síndrome de mala absorción versus la enteropatía ambiental.

## Revisión y discusión

### a. *Yersinia enterocolitica*

En 1964, *Y. enterocolitica* fue agregada al género y su genoma fue secuenciado en 2006, permitiendo profundizar en su estudio y comprensión del potencial patógeno. Se trata de bacilos no formadores de esporas, anaerobios facultativos, con rango de crecimiento que va desde 3 °C hasta 43 °C<sup>(3)</sup>.

El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés de Center for Disease Control and Prevention) estima alrededor de 117 000 casos de infección por *Y. enterocolitica*, 640 hospitalizaciones y 35 muertes por año en Estados Unidos. Las infecciones se dan por consumo de alimentos o agua contaminados, aunque otras rutas de infección incluyen la vía transfusional, dada la habilidad de *Y. enterocolitica* de replicarse a bajas temperaturas<sup>(2)</sup>. La infección sistémica, aunque poco frecuente, se manifiesta de forma

más agresiva e incluye el desarrollo de abscesos hepáticos y esplénicos, neumonía, faringitis, artritis, empiema, meningitis, celulitis, compromiso vascular y desarrollo de aneurismas. En estos casos, la mortalidad puede alcanzar hasta el 50%<sup>(6)</sup>.

En la enfermedad gastrointestinal el periodo de incubación va desde 4 a 6 días, tras el cual se inician los síntomas que incluyen dolor abdominal, diarrea y fiebre. Los casos más severos evolucionan a ileítis terminal, linfadenitis mesentérica o enterocolitis necrotizante. La diarrea puede persistir por varias semanas, con apariencia acuosa o sanguinolenta, y se pueden desarrollar efectos post-infecciosos como artritis reactiva y eritema nodoso. En algunos casos la bacteria puede permanecer en el tracto gastrointestinal por varios meses<sup>(2, 3)</sup>.

La red de vigilancia activa de enfermedades alimentarias (FoodNet; [www.cdc.gov/foodnet](http://www.cdc.gov/foodnet)) registra en Estados Unidos los casos de infección por *Y. enterocolitica*. Gracias a la información sistemática de la red, se ha podido monitorear el comportamiento de las infecciones por este agente, que llega hasta 0.5 casos por cada 100 000 habitantes. Tradicionalmente las infecciones por *Y. enterocolitica* se asociaron con población afrodescendiente, pero los datos más recientes de FoodNet demostraron una disminución de 3.9 a 0.4 por cada 100 000 personas. La población más afectada según los datos de esta red, continúan siendo los niños menores de 5 años (47 %) y los menores de 1 año (32%)<sup>(7)</sup>.

La capacidad patogénica de las especies de *Yersinia* se debe en gran medida a la presencia de un plásmido y una región cromosómica que contiene una isla de patogenidad, ambas muy conservadas. Muestran una alta capacidad de unirse y penetrar células M en las placas de Peyer (6). A nivel cromosomal, la región denominada *pgm* contiene los genes del operón *ybt*, que codifican por un sideróforo que permite el secuestro de hierro del hospedador. Por su parte, otro operón denominado *yst*, contiene los genes responsables de una proteína termoestable exclusiva de *Y. enterocolitica*. La capacidad de interactuar a nivel de mucosa intestinal se debe en gran parte a la presencia de *invA*, gen que codifica para una adhesina de las células del epitelio intestinal<sup>(3, 6)</sup>.

De manera interesante, el análisis de identificación microbiana mediante el sistema Vitek 2 de BioMérieux dio como resultado *Yersinia aldovae*. Las características bioquímicas de *Y. aldovae* y *Y. enterocolitica* son muy similares, pudiendo ocasionar este error de identificación. En general la fermentación de ramnosa por parte de la primera y celobiosa por parte de la segunda pueden marcar la diferencia en la correcta identificación<sup>(8)</sup>. Gracias a la disponibilidad de otras plataformas diagnósticas, incluyendo PCR y secuenciación, fue posible discriminar entre ambos organismos con un mayor detalle.

## Diagnóstico

La muestra para diagnóstico de *Yersinia* puede incluir heces, sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido peritoneal, hisopado faríngeo e incluso secreción de heridas, esto según el sitio infectado. Las estrategias diagnósticas incluyen crecimiento en placas de agar sangre, agar CIN (cefsulodina-irgasán-novobiocina), agar *Salmonella-Shigella*, entre otros. Se puede utilizar la estrategia de incubar a 25 °C para no perder el plásmido de virulencia y a 4 °C para favorecer el crecimiento de *Y. enterocolitica* sobre otras enterobacterias que limitan su tasa de crecimiento a esas temperaturas <sup>(2)</sup>. Es importante recordar que *Y. enterocolitica* no crece bien en medios de cultivo líquidos y no confiere turbidez en suspensión <sup>(3)</sup>.

## Tratamiento

La mayoría de infecciones gastrointestinales causadas por *Y. enterocolitica* son autolimitadas y confinadas en el intestino, por lo que no ameritan terapia antimicrobiana en pacientes inmunocompetentes; sin embargo su uso sí es requerido para tratar la enterocolitis en neonatos, hospederos inmunocomprometidos y en pacientes con septicemia o infección invasiva <sup>(9)</sup>. *Y. enterocolitica* es generalmente susceptible a aminoglicósidos, cotrimoxazole, cloranfenicol, tetraciclinas, cefalosporinas de tercera generación y fluoroquinolonas; y es resistente a penicilina, ampicilina y cefalosporinas de primera generación <sup>(6)</sup>.

### a. Colonización por *Clostridium difficile*

Según el criterio de los expertos, los factores preponderantes para la infección por *C. difficile* incluyen la exposición a múltiples antimicrobianos, así como la estancia hospitalaria prolongada. De acuerdo con la Academia Americana de Pediatría (AAP), otras causas son el uso de inhibidores de la bomba de protones, trasplante de órganos sólidos, gastrostomía o yeyunostomía y defectos en la respuesta humoral <sup>(9)</sup>. El caso en estudio no cumple con estos criterios, reforzando así la hipótesis de una colonización por otras circunstancias, como la suspensión abrupta de la lactancia materna y cambio frecuente en la fórmula <sup>(10, 11)</sup>. Aunado a esto, se debe tener en cuenta la evidencia que señala a *C. difficile* como parte del microbioma intestinal comensal durante las primeras semanas de vida, con hallazgos que oscilan entre 35% y 70% de la población <sup>(12, 13)</sup>. Se ha sugerido que la ausencia del receptor para toxina A de *C. difficile* en niños pequeños, la baja carga microbiana y el aporte pasivo de anticuerpos maternos imposibilitan el desarrollo de la enfermedad <sup>(14, 15)</sup>.

Ante esta diversidad de elementos, la AAP, recomienda no realizar la detección de *C. difficile* en menores de un año, a menos que se documente un brote asociado o alteración en la motilidad intestinal <sup>(11)</sup>.

Cuando causa infección, *C. difficile* ejerce su efecto patológico gracias a la acción de dos enterotoxinas (TcdA y TcdB) que inactivan proteínas ligadoras de guanósil trifosfato (GTP) y desencadenan una serie de eventos en cascada que culminan con el proceso diarreico <sup>(15)</sup>.

Entre los años 2000 y 2010, se experimentó una emergencia importante en la incidencia de infecciones por *C. difficile*, en gran parte debido a la aparición de la cepa NAP1 (del inglés: *North American Pulse-field gel electrophoresis 1*), considerada como hipervirulenta, capaz de producir un nivel mucho mayor de toxinas. Esta cepa se caracteriza por ser resistente a ciprofloxacina <sup>(13)</sup>. Retomando el caso que se presenta, es importante mencionar que hubo persistencia de *C. difficile* en el análisis de las muestras de seguimiento del paciente. Estudios más detallados podrían revelar el tipo de mecanismo de resistencia a ciprofloxacina, si lo hubiere, así como su relación con la cepa hipervirulenta.

Dado que el paciente no mostró deterioro significativo, considerar la presencia de *C. difficile* como colonizante es lo más prudente. Si bien se han descrito casos severos debido a este agente en niños pequeños, las diferentes clasificaciones posicionarían el caso como asintomático o ligero <sup>(16, 17, 18)</sup>.

## Diagnóstico

La demostración de las toxinas A y B, o el aislamiento de *C. difficile* toxigénico, constituyen los principales métodos para el diagnóstico de la infección. Las técnicas de laboratorio más utilizadas para dicho diagnóstico son las basadas en enzimo-inmunoanálisis, habitualmente inmunocromatográficos, para detectar toxinas A y B, o glutamato deshidrogenasa. Además se utilizan otras herramientas como los ensayos de citotoxicidad celular, cultivo toxigénico y biología molecular para la detección del gen de las toxinas <sup>(19)</sup>.

Debido a la falta de validez interna (sensibilidad y especificidad), rapidez diagnóstica o precio de cada prueba, se han desarrollado algoritmos para el diagnóstico de infecciones por *C. difficile*, basados en una prueba de tamizaje de alta sensibilidad y bajo costo como la detección de glutamato deshidrogenasa y una prueba molecular confirmatoria (algoritmo de dos pasos). En otros casos se incluye la detección de las toxinas entre ambos pasos como primer método para confirmar los resultados positivos por la glutamato deshidrogenasa, dejando el método molecular para los resultados discordantes (algoritmo de tres pasos y multipaso) <sup>(19)</sup>.

## Tratamiento

El tratamiento sugerido depende del paciente y del tipo de infección. La administración de metronidazol, vancomicina o fidaxomicina es la antibioticoterapia de elección en caso de un primer episodio de infección no severo y de una primera recurrencia no severa;



si hay una segunda recurrencia, se administran dichos antimicrobianos junto con un trasplante de microbiota fecal <sup>(20)</sup>. La inmunoterapia, mediante el uso de anticuerpos monoclonales contra las toxinas de *C. difficile*, se promueve como el futuro del tratamiento <sup>(19)</sup>.

### a. Colonización por *Escherichia coli* productora de toxina Shiga (STEC)

*E. coli* productora de toxina shiga es uno de los principales agentes que más interés acapara en términos de salud pública. Su relación con grandes brotes de colitis hemorrágica (CH), tanto en niños como adultos, aunado a la posibilidad de complicación por Síndrome Urémico Hemolítico (SUH) como consecuencia post-infecciosa, justifican su notificación obligatoria y vigilancia activa <sup>(21, 22)</sup>. La nomenclatura con respecto a este patotipo de *E. coli* se ha mezclado a lo largo del tiempo, utilizándose los términos VTEC (*E. coli* verotoxigénica, por su efecto citopático en células Vero), STEC (*E. coli* productora de toxina shiga, por sus toxinas codificadas en un profago e integradas en el cromosoma) y EHEC (*E. coli* enterohemorrágica, denominada así por su asociación con la producción de CH y SUH) <sup>(23)</sup>.

La infección ocurre generalmente por el consumo de alimentos mal cocidos, leche no pasteurizada y contaminación fecal en vegetales. STEC se puede destruir mediante cocción a 70 °C o más <sup>(24)</sup>. A pesar de lo anterior, el acarreo asintomático de STEC no O157 también ha sido documentado, tanto en adultos como en niños <sup>(25, 26)</sup>.

Los serotipos de los antígenos somáticos O26, O45, O91, O55, O103, O111, O113, O117, O121 y O157 se han relacionado con STEC, sin embargo, dadas las limitaciones de serotipificación por parte de los laboratorios convencionales, es posible que la proporción de cada uno de ellos puede estar sobre o subestimada <sup>(21)</sup>.

### Diagnóstico

La diarrea por STEC generalmente es de carácter sanguinolento, aunque durante los primeros tres días suele no presentar rastros de sangre. En niños previamente sanos, la diarrea sanguinolenta no es tan frecuente <sup>(27)</sup>. El diagnóstico se realiza a partir del cultivo de la muestra de heces o análisis moleculares directamente de la muestra primaria.

Generalmente los laboratorios usan placas con agar MacConkey-Sorbitol, para estudiar las colonias no fermentadoras para este azúcar. Sin embargo, pueden existir cepas sorbitol positivo que presenten los genes *stx*, con la posibilidad de desencadenar el cuadro diarreico y el SUH.

Otros métodos diagnósticos incluyen ELISA y PCR. Las estrategias moleculares están orientadas a la detección de los genes *eaeA*, *stx1* y *stx2*. La sola detección del gen *eaeA* provee información sobre la presencia de *E. coli* enteropatógena (EPEC), formalmente *E. coli* enteropatógena atípica (aEPEC).

El cromosoma bacteriano contiene el operón LEE, que incluye los genes *eaeA* y *tir*. Estos genes codifican por las proteínas intimina y el receptor translocado de intimina respectivamente, claves en la patogénesis de EPEC. Ambos genes pueden estar presentes tanto en EPEC como en STEC. Si el hallazgo del gen codificante de intimina se acompaña de la presencia de los genes codificantes para la toxina shiga (*stx1*, *stx2* o ambos) se determina la presencia de STEC. Por el contrario, la ausencia de genes *stx* permiten la relación con una cepa aEPEC, o bien, la detección adicional del gen *hfp* permite la determinación como una cepa EPEC <sup>(21, 23)</sup>.

Para el caso que se discute, la detección de STEC se realizó por dos técnicas: mediante la plataforma BioFire® inicialmente, y mediante PCR multiplex en punto final para su confirmación. En el primero, se obtuvo como resultado la presencia del gen de la toxina *stx1*. Como consecuencia, se buscaron morfotipos coloniales en diferentes medios de cultivo (Tergitol 7, Salmonella-Shigella, MacConkey) para la realización del ensayo de PCR multiplex. Tras el análisis de siete morfotipos, uno de ellos resultó positivo por el gen *eaeA*, mas no por el gen *stx1*.

Varias observaciones son importantes en este caso. La primera de ellas es el crecimiento de múltiples morfotipos coloniales en las placas con agar. Considerando las características del paciente en estudio, la diversidad microbiana podría indicar que efectivamente el hallazgo de STEC es más de carácter incidental que causal. Normalmente en los procesos diarreicos, se expulsa gran cantidad del agente etiológico debido a un fenómeno de competencia. Esto origina cultivos relativamente “puros”. La segunda es la ausencia del gen *stx1* hallado por la técnica de BioFire®. Esta discrepancia podría deberse a que se trate de otra cepa bacteriana (que correspondería a aEPEC) o bien, a la pérdida del fago que contiene el gen *stx1* durante los procedimientos de cultivo *in vitro*. Varios estudios han evidenciado este fenómeno, e incluso se ha planteado una denominación específica para estos patotipos, acuñando el término EHEC-LST (*E. coli* enterohemorrágica con pérdida de toxina Shiga). Los principales serotipos estudiados por este fenómeno incluyen O26, O103, O145 y O157 <sup>(23)</sup>. La tercera observación recae sobre el aspecto clínico del paciente, quien para el momento del análisis de revaloración mostraba una mejora significativa en el

estado general, con producción de heces pastosas y bien formadas.

## Tratamiento

La infección por STEC usualmente es autolimitada, resolviendo favorablemente en el transcurso de una semana. La terapia indicada es la reposición de fluidos así como una clara contraindicación en el uso de antimicrobianos, medicamentos que inhiben la motilidad intestinal y analgésicos. Estos últimos pueden incrementar el riesgo de desarrollo de SUH y secuelas neurológicas. También se debe monitorear la función renal, el recuento de leucocitos y plaquetas <sup>(27)</sup>. La expansión de volumen mediante cristaloides ha demostrado ser de utilidad en la infección por STEC O157:H7, debido a que mejora la perfusión renal y con ello, reduce la aparición de trombos en pequeños vasos, disminuyendo la nefrotoxicidad de los uratos filtrados, así como los efectos de la toxina shiga y la hemoglobina en los túbulos renales <sup>(28)</sup>.

### a. Enteropatía ambiental

La enteropatía ambiental constituye un conjunto de alteraciones inespecíficas del intestino delgado, tanto funcionales como morfológicas y que son reversibles espontáneamente tras el cambio a un ambiente con buenas condiciones de salubridad <sup>(29, 30, 31)</sup>. Inicialmente, estas anormalidades recibieron varias denominaciones, incluyendo enteropatía tropical, mala absorción subclínica de los países en desarrollo, enteropatía no específica y yeyunopatía tropical <sup>(32)</sup>.

Las manifestaciones son de intensidad variable -de leves a graves- y afectan a niños de familias con bajo nivel socioeconómico, que viven en condiciones precarias con elevada contaminación ambiental, ausencia de saneamiento básico, ingestión alimentaria deficiente y/o destete precoz. Incluye la aparición de diarrea a repetición o diarrea crónica <sup>(29)</sup>.

Se cree que la exposición crónica a patógenos fecales puede causar inflamación y cambios estructurales en el intestino delgado, lo que lleva a cambios funcionales. Este trastorno se caracteriza por permeabilidad intestinal aumentada, deterioro de la función inmune del intestino, retardo en el crecimiento y fallo en la respuesta a vacunas orales. La promoción del saneamiento básico como medio para reducir la contaminación fecal-oral es necesaria para reducir el impacto de la enteropatía ambiental <sup>(33, 34)</sup>.

Integrando la información anterior, es necesario profundizar en cada una de las aristas que reviste este caso. De manera inicial, cabe mencionar varios estudios médicos que deben abordarse, incluyendo análisis detallados para determinar la intolerancia a la lactosa (pese a que los azúcares reductores fueron negativos),

posibilidad de malformación intestinal, síndrome de mala absorción, etc. Adicionalmente, considerar los factores socioeconómicos para definir si existe necesidad de intervención social, recolectar mayor información sobre el entorno donde se desarrolla el menor, acceso a agua potable, manipulación de alimentos, preparación de biberones y fórmulas, entre otros. Finalmente, incluir el abordaje epidemiológico, que indague sobre el círculo familiar para esclarecer posibles rutas de transmisión.

Una vez verificados todos los hallazgos, es necesario que la dieta sea corregida, que los elementos de la microbiota intestinal sean restituidos de la mejor manera y que los microorganismos con potencial patogénico incrementado sean removidos sin necesidad de administrar antimicrobianos. Los suplementos alimenticios con probióticos, han demostrado mejorar significativamente este tipo de trastornos, en especial si se considera la presencia de *C. difficile* <sup>(35, 36)</sup>.

Las Guías Globales de la Organización Mundial de Gastroenterología, indican en su última revisión (2017), que los prebióticos actúan sobre la flora bacteriana intestinal al aumentar el número de bacterias anaerobias beneficiosas y disminuyendo la población de microorganismos potencialmente patógenos. Por otra parte, los probióticos afectan el ecosistema intestinal al interactuar con comensales o patógenos mediante la generación de metabolitos. Estos funcionan como moléculas antimicrobianas y sustancias que promueven la defensa del hospedero. De esta manera, los probióticos ayudan a proporcionar un ambiente intestinal mejorado, refuerzan la barrera intestinal, ayudan en la regulación de la inflamación y la respuesta inmune ante desafíos antigénicos. Se cree que todos estos fenómenos inciden en una reducción y severidad de la diarrea, que es uno de los usos más ampliamente esperados de los probióticos <sup>(37)</sup>.

## Conclusiones

Este caso resume una serie de eventos clínicos y microbiológicos de un paciente de corta edad, proveniente de una familia con compromiso socio-económico, prácticas higiénicas débiles y con interrupción prematura de la lactancia materna.

La consulta inicial de los pacientes con gastroenteritis debe ser motivo de evaluación exhaustiva, siendo la mejor oportunidad para optimizar la intervención terapéutica, especialmente ante la presencia de diarrea sanguinolenta.

El abordaje clínico y de laboratorio evidenció múltiples patógenos, gracias a la utilización de herramientas diagnósticas tanto clásicas como de última generación. En este contexto, es recomendable que los profesionales de laboratorio y de atención médica se cuestionen el tipo

de información que ofrecen las pruebas moleculares y cómo deben analizarse sus resultados.

En el desarrollo de la medicina “moderna”, las pruebas moleculares brindan una plataforma ágil, rápida y de alta sensibilidad para el diagnóstico de diferentes enfermedades. Sin embargo, estas deben interpretarse en conjunto con los signos, síntomas y demás hallazgos clínicos. Al igual que con la vasta mayoría de los análisis de laboratorio, la sola emisión de un resultado no debe tomarse como una verdad absoluta, sin antes invitar al razonamiento lógico e integrado de las variables que pueden interferir sobre el mismo.

La higiene de manos, el entorno socioeconómico y la adopción de medidas de sanitización de los productos que consumen los niños, constituyen aspectos clave en este caso, reforzando la necesidad del abordaje integral y exhaustivo entre los diferentes actores implicados en la atención de los pacientes.

## Agradecimiento

Agradecemos profundamente la colaboración del Dr. Kevin Leandro y del Dr. Marco Luis Herrera de la División de Microbiología del Hospital Nacional de Niños y las Dras. Helena Brenes y Eugenia Corrales por la revisión extensiva de este artículo.

## Referencias

1. World Health Organization. Enfermedades diarreicas. 2017. Recuperado de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/es/>. Consultado el 27 de octubre del 2017.
2. Center for Disease Control and Prevention. *Yersinia enterocolitica* (Yersiniosis). 2016. Recuperado de: <https://www.cdc.gov/yersinia/healthcare.html>. Consultado el 27 de octubre del 2017.
3. Schrieffer, M. y Petersen, J. *Manual of Clinical Microbiology*. American Society of Microbiology, 2011. (36), 627-638.
4. Wannet, W., Reessink, M., Brunings, H., Maas. Detection of mpathogenic *Yersinia enterocolitica* by a rapid and sensitive duplex PCR assay. *Journal of Clinical Microbiology*, 2001.39(12): 4483-4486.
5. Altschul, S., Gish, W., Miller, W., Myers, E. y Lipman, D. Basic local alignment search tool. *Journal of Molecular Biology*.1990. (215), 403-410.
6. Fábrega, A. y Vila, J. *Yersinia enterocolitica*: Pathogenesis, virulence and antimicrobial resistance. *Enfermedades infecciosas y Microbiología Clínica*, 2012. 30 (1), 24-32.
7. Ong, K., Gould, L., Chen, D., Jones, T., Scheftel, J., et al. Changing epidemiology of *Yersinia enterocolitica* infections: markedly decreased rates in young black children, Foodborne Diseases Active Surveillance Network. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2012. 54(5), 385-390.
8. Weagant, S. y Feng, P. Bacteriological Analytical Manual: *Yersinia enterocolitica*. 1998. Recuperado de: <https://www.fda.gov/food/foodscienceresearch/laboratorymethods/ucm072633.htm>. Consultado el 27 de octubre del 2017.
9. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Committee on the Control of Infectious Diseases. *Red book: Report of the Committee on Infectious Diseases*. 2015. Elk Grove Village, IL. 796.
10. Sandora, T., Fung, M., Flaherty, K., Helsing, L., Scanlon, P., Lee, G., et al. Epidemiology and risk factors for *Clostridium difficile* infection in children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2011. 30(7), 580-584.
11. American Academy of Pediatrics. *Clostridium difficile* Infection in Infants and Children. *Committee on Infectious Diseases Pediatrics*, 2013. 131 (1), 196-200.
12. Esposito, S., Umbrello, G., Castellazzi, L., Principi, N. Treatment of *Clostridium difficile* infection in pediatric patients. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*, 2015. 9(6), 747-755.
13. Sammons, J. Y Toltzis, P. Pitfalls in Diagnosis of pediatric *Clostridium difficile* Infection. *Infectious Disease Clinics of North America*, 2015. 29, 465-476.
14. Eglow, R., Pothoulakis C., O’Keane C., Gong, O., Gao, N., Walker, W., et al. Diminished *Clostridium difficile* toxin A sensitivity in newborn rabbit ileum is associated with decreased toxin A receptor. *Journal of Clinical Investigation*, 1992. 90(3), 822-829.
15. Ross C., Spinler, J., Savidge, T. Structural and functional changes within the gut microbiota and susceptibility to *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe*, 2016. (41), 37-43.
16. Dulęba, K., Pawłowska, M., Wietlicka, M. *Clostridium difficile* infection in children hospitalized due to diarrhea. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2014. 33(2), 201-209
17. Stuart, H., Cohen, M., Dale, N., Gerding, M., Stuart, M., et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 2010. (5), 431.
18. Public Health England, Updated guidance on the management and treatment of *Clostridium difficile* infection. 2013. Recuperado de: [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/321891/](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/321891/)

Clostridium\_difficile\_management\_and\_treatment.pdf.  
Consultado el 27 de octubre del 2017.

19. Alcalá, H., Reigadas, E., Bouza, E. Infección por *Clostridium difficile*. *Medicina Clínica*, 2017. 148 (10), 456-463.
20. Prior, A., Fitzpatrick, F., Kevans, D., McDowell, L., Cudmore, S. Treatment of *Clostridium difficile* infection: a national survey of clinician recommendations and the use of faecal microbiota transplantation. *Journal of Hospital Infection*, 2017. 95(4), 438-441.
21. Nataro, JP., Kaper, JB. Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clinical Microbiology Reviews*, 1998. 11(1):142-201.
22. Paton, AW., Paton JC. Detection and characterization of shiga toxigenic *Escherichia coli* by using multiplex PCR assays for stx1, stx2, eaeA, enterohemorrhagic *E. coli* hlyA, rfb0111, and rfb0157. *Journal of Clinical Microbiology*, 1998. 36: 598-602.
23. Croxen, M., Law, R., Scholz, R., Keeney, K., Wlodarska, M. y Finlay, B. Recent Advances in Understanding Enteric Pathogenic *Escherichia coli*. *Clinical Microbiology Reviews*, 2013. 26(4), 822-880.
24. World Health Organization. *Escherichia coli*. 2017. Recuperado de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs125/es/>. Consultado el 27 de octubre del 2017.
25. Jeffrey, B., Robert, C., Shane, A., Kris, R., Roger, P., et al. Vero Cytotoxigenic *Escherichia coli* Infection in Dairy Farm Families. *The Journal of Infectious Diseases*, 1996. (5), 1021.
26. Harries, M., Dreesman, J., Rettenbacher, S., Mertens, E. Faecal carriage of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae and Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in asymptomatic nursery children in Lower Saxony (Germany), 2014. *Epidemiology and Infection*, 2016. 144(16), 3540-3548.
27. Holtz, L., Neill, M., Tarr P. Acute Bloody Diarrhea: A Medical Emergency for Patients of All Ages. *Gastroenterology*, 2009. 136(6), 1887-1898.
28. Ake, J., Jelacic, S., Ciol, M., Watkins, S., Murray, K., et al. Relative nephroprotection during *Escherichia coli* O157: H7 infections: Association with intravenous volume expansion. *Pediatrics*, 2005. 115(6), 673-680.
29. Morais, MB., Fagundes-Neto, U. Enteropatía Ambiental. *Estudos Avancados*, 2003. 17(48), 137- 148.
30. Humphrey, J. Child undernutrition, tropical enteropathy, toilets, and handwashing. *Lancet* 2009. (374), 1032-35.
31. George, C., Oldja, L., Biswas, S., Perin, J., Sack, R., Faruque, A., et al. Original Article: Unsafe Child Feces Disposal is Associated with Environmental Enteropathy and Impaired Growth. *The Journal of Pediatrics*, 2016.17643-49.
32. Fagundes, N., Viaro, T., Wehba, J., Patrick, AX. "Enteropatía tropical (enteropatía ambiental) en la primera infancia: El síndrome causado por el medio ambiente contaminado". *J Trop Pediatr* 1984. 30 (4), 204-209.
33. Bhutta Z., Ahmed T., Black R., et al. Maternal and child undernutrition 3: What works? Interventions for maternal and child undernutrition and survival. *Lancet*, 2008. (371), 417-40.
34. Korpe, P. y Petri, W. Environmental enteropathy: Critical implications of a poorly understood condition. *Trends in Molecular Medicine*, 2012. 18(6), 328-336.
35. McFarland, L. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 2006. 101(4): 812-822.
36. Balsells, E., Filipescu, T., Kyaw, M., Wiuff, C., Campbell, H., y Nair, H. Infection prevention and control of *Clostridium difficile*: a global review of guidelines, strategies, and recommendations. *Journal of Global Health*, 2016. 6(2), 1-18.
37. Guarner, F., Sanders, M., Eliakim, R., Fedorak, R., Gangl, et al. *World Gastroenterology Organization Global Guideline: Probiotics and prebiotics*, 2017. 4-26 





# Tecnologías de secuenciación de nueva generación: Principios, aplicaciones y escenario en Costa Rica

## Next generation sequencing technologies: principles, applications, and scenery in Costa Rica

Mariela Solano-Vargas <sup>I</sup>, José Molina-Mora <sup>II</sup>

### Resumen:

La secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés) corresponde a un grupo de tecnologías originadas a mediados de la década del 2000 por la necesidad de mejorar la capacidad de procesamiento y reducción de costos de secuenciación del ADN, primordialmente demandada luego de la publicación del primer borrador del genoma humano. En las NGS, la paralelización de la secuenciación permitió mejorar los tiempos de corrida de forma drástica, a mucho menor costo y con mucha más información y generación de nuevas líneas de trabajo en diversidad de contextos médico-biológicos. Sin embargo, el desarrollo de esta tecnología trae inherente el conocimiento de la bioinformática como elemento clave para el procesamiento de la información, tanto a nivel de las secuencias como de la información que se extrae. Por tanto, diversidad de retos y oportunidades se han planteado con la introducción de las NGS, mismos que no son ajenos a la realidad de Costa Rica.

El presente trabajo pretende mostrar los principales conceptos involucrados en la utilización de tecnologías de secuenciación de nueva generación, sus aplicaciones y plataformas disponibles en el mercado, así como los aspectos relacionados con la bioinformática y la gran cantidad de oportunidades y limitaciones vinculadas con estas tecnologías. Además, se detallan aspectos del escenario costarricense, el cual cuenta con la plataforma Illumina en diversos centros académicos y de salud, todos involucrados en proyectos o servicios a disponer para la población.

### Palabras clave:

Secuenciación de ADN, NGS, bioinformática

### Abstract:

New Generation Sequencing (NGS) involves a group of technologies originated in the mid-2000s due to the need to improve the processing capacity and cost reduction of DNA sequencing, mainly after the publication of the human genome. In the NGS, parallelization of the sequencing allows the laboratories to improve the run times drastically, at a much lower cost and with much more information and generation of new lines of work in diverse medical and biological contexts. However, the development of this technology brings inherent (comes hand in hand with the) knowledge of bioinformatics as a key element for data processing, both at the level of the sequences and the information that is extracted from it. Therefore, a diversity of challenges and opportunities have arisen with the introduction of the NGS, which are also part of the context of Costa Rica.

The aim of this work is to show the main concepts involved in the use of new generation sequencing technologies, their applications and available platforms, as well as the aspects related to bioinformatics and the great number of opportunities and limitations associated with these technologies. In addition, aspects of the Costa Rican scenario are detailed, which has the Illumina sequencing platforms in various academic and healthcare centers, all of them involved in research projects and patient testing services for the population.

### Keywords:

DNA Sequencing - NGS - Bioinformatics

Recibido el 21/09/2017, aceptado para su publicación el 23/10/2017  
I. Centro de Investigación en Hemoglobinas y Trastornos Afines (CIHATA-UCR), Universidad de Costa Rica  
II. Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica  
Correspondencia: mariela.solano@ucr.ac.cr, jose.molinamora@ucr.ac.cr



## Introducción

Con el descubrimiento de la estructura del ADN <sup>(1)</sup>, el desarrollo de las primeras tecnologías de secuenciación por fragmentación y terminación de cadena <sup>(2,3)</sup> y la reacción en cadena de la polimerasa <sup>(4)</sup>, el estudio del ADN tuvo un impulso que permitió descifrar genes completos y genomas. Sin embargo, la secuenciación por terminación de cadena de Sanger y colaboradores se convirtió en la técnica predominante por casi 30 años debido a que tenía menos requerimientos de químicos y radioisótopos, aunado a que se logró la automatización de la técnica con una electroforesis capilar con los equipos AB370 (1987) y AB3730xl (1998) de Applied Biosystems <sup>(5)</sup>.

El impulso otorgado con el Proyecto del Genoma Humano y su primera versión (2004), en el que se usó la secuenciación de Sanger con miles de equipos en diversos laboratorios, planteó la necesidad de mejorar las capacidades, costos y rendimiento de secuenciación por automatización y paralelización de procesos <sup>(5,6)</sup>. Con diversos programas de apoyo que promovían la reducción de los costos de secuenciación, se introduce en el año 2005 la primera tecnología de secuenciación de nueva generación (NGS, *Next Generation Sequencing*) por pirosecuenciación con el 454 (Life Sciences). Un año después, se lanza la plataforma Solexa (Illumina) y en 2007 sale al mercado la secuenciación por ligación/detección de oligonucleótidos (SOLiD) de Applied Biosystems. En 2010 Ion Torrent lanzó el PGM (Personal Genome Machine) y en el mismo año Pacific Biosciences (PacBio) lanza PacBio-RS, un instrumento que hace la secuenciación basada en la detección de la síntesis de ADN por una sola ADN polimerasa <sup>(7)</sup>. Tecnologías más recientes, incluidas aquellas que buscan la eliminación del paso de amplificación del material genético, con alguna frecuencia han sido llamadas tecnologías de secuenciación de tercera generación, sin embargo, al igual que muchos autores, en este trabajo no se hará una diferenciación particular.

Pese a la diversidad de opciones, incluyendo otras tecnologías NGS que se encuentran disponibles <sup>(6,8,9)</sup>, los secuenciadores por síntesis de Illumina han sido la tecnología predominante en los últimos 10 años, probablemente por su versatilidad en cuanto a las aplicaciones <sup>(7,8)</sup>. Todas las tecnologías NGS tienen capacidades de análisis específicas y diferentes (tamaño de secuencias, reacciones en paralelo, entre otras) pero comparten características esenciales en cuanto a que poseen sistemas de librerías con fragmentos de ADN,

miles a millones de reacciones de secuenciación en paralelo y métodos para detección de la secuencia sin necesidad de electroforesis <sup>(6)</sup>.

## Comparación y fundamento de tecnologías NGS

La secuenciación por el método de Sanger ha sido la técnica más utilizada y ha sentado precedentes para la evolución de otras tecnologías. El principio de Sanger se basa en la incorporación de nucleótidos de terminación con un extremo 3' H+ marcado con un fluorocromo específico según la base de terminación. En su forma automatizada, los segmentos resultantes de diferentes tamaños son separados por medio de una electroforesis capilar y cada fragmento que sale del capilar es excitado. El fluorocromo añadido dará una señal que será integrada en un software para dar la identidad de la base y así determinar la secuencia de ADN. Este método de secuenciación ha tenido muchos usos y actualmente sigue siendo parte de la confirmación de variantes que resultan de los análisis de NGS, sin embargo, su limitante radica en la máxima paralelización de 96 o 384 capilares independientes <sup>(10)</sup>.

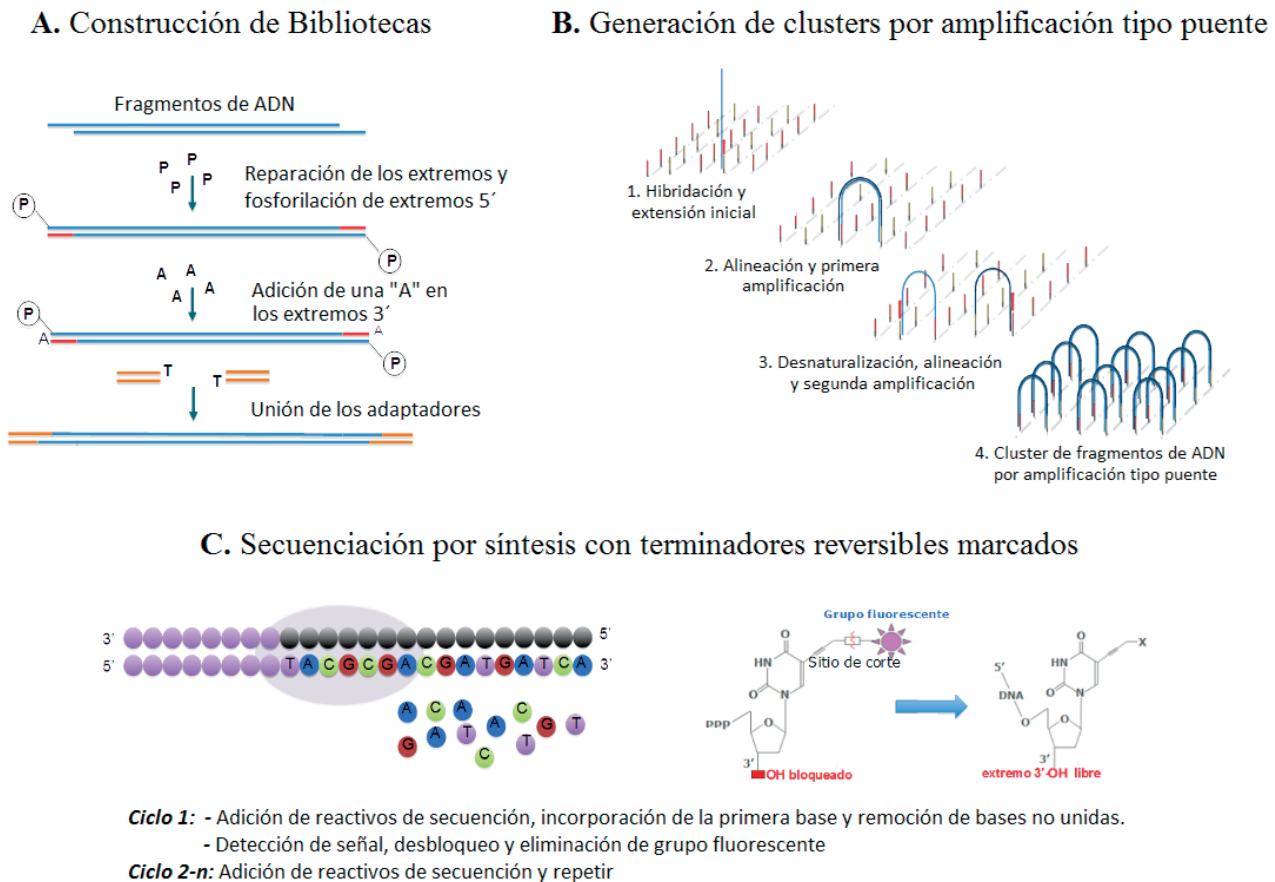
Tal como se mencionó anteriormente, desde el año 2005 varias compañías incursionaron en el desarrollo y comercialización de las tecnologías de secuenciación de nueva generación, todas basadas en la paralelización y la secuenciación masiva. En la Tabla 1 se presenta el detalle de las principales compañías que distribuyen equipos en el mercado, sus principios, tamaños de lecturas y aplicaciones. De acuerdo a la comparación, existe una gran versatilidad y variedad para la implementación de las tecnologías NGS en los diferentes ámbitos de las ciencias médico-biológicas.

En caso particular de la secuenciación por síntesis de Illumina (Figura 2 para detalles), la tecnología NGS existente en Costa Rica, se utilizan adaptadores específicos que se unen a una celda de flujo donde se llevará a cabo la secuenciación, además se ensamblan índices (index) que funcionan como un código de barras para cada una de las muestras a analizar y brindan una región conocida que permite el inicio de la secuenciación. Al darse la amplificación en puente, se forman grupos de fragmentos amplificados para una posterior secuenciación por síntesis, similar al principio de Sanger con los desoxinucleótidos, con la diferencia que no se produce una reacción de terminación, sino que es una reacción reversible en donde los ddTPS se bloquean, se da la lectura y posteriormente se desbloquean para que siga la síntesis <sup>(11, 12, 13)</sup>.

**Tabla 1.** Comparación de tecnologías de secuenciación del ADN

Tecnología	Principio	Tamaño lecturas	Aplicaciones
Life Sciences- Roche Pirosecuenciador 454 (2005)	Amplificación por PCR en emulsión. Pirosecuenciación <sup>(13, 14, 15)</sup>	400-500pb (un solo sentido)	Secuenciación de genomas bacterianos y virales, búsqueda de SNP y detección de mutaciones somáticas en regiones específicas <sup>(14, 15)</sup> .
Illumina (2006)	Amplificación en puente sobre una celda de flujo Secuenciación con ddNTPs de terminación reversible <sup>(11, 12, 13)</sup>	Depende del equipo utilizado. 125 -300 pb (doble sentido)	Secuenciación de genomas complejos (murinos, plantas, humanos). Secuenciación de transcritos de ARN, captura de híbridos de secuencias específicas, muestras forenses, entre otras.
ABI SOLiD (Applied Biosystems, 2007)	Secuenciación redundante de codificación con dos bases. <sup>(11, 13, 16)</sup>	25-50 pb (doble sentido) 75pb (sentido único)	Secuenciación de genomas complejos (murinos, plantas, humanos). Secuenciación de transcritos de ARN, captura de híbridos de secuencias específicas.
Ion Torrent (2010)	Amplificación de PCR en emulsión sobre una micro placa. Señal de secuenciación detectada por liberación de protones según la cantidad de nucleótidos incorporados.	200-400 pb (sentido único)	Secuenciación de productos de PCR múltiple en el campo de microbiología, detección de mutaciones somáticas y validación de mutaciones puntuales.
HeliScope (2010)	Secuenciación a partir de una sola molécula de ADN fragmentada y unida a cadena de Poli A, la cual hibrida con oligos unidos a cadena de poli T a su vez ligados a una celda de flujo. <sup>(10, 11, 18)</sup>	Aproximadamente 25-55pb	Transcriptomas de cáncer, muestras forenses, secuenciación de ADN a partir de biopsia líquida, identificación de mutaciones puntuales.
Pacific Biosciences (2010)	- Secuenciación a partir de una sola molécula en tiempo real. (SMRT) <sup>(11, 19)</sup> La polimerasa se fija con la hebra de ADN en un soporte de detección que permite el estudio de nucleótido por nucleótido.	800- 1000pb	Secuenciación de genomas complejos (murinos, plantas, humanos), detección de metilaciones.

**Figura 1.** Principio de la secuenciación por síntesis de Illumina. Modificado de Red de apoyo a la Investigación, 2015 <sup>(20)</sup>



## Aplicaciones de las NGS

De forma paralela a los cambios particulares y evolución de las NGS con su introducción desde hace un poco más de una década, el conocimiento de los sistemas biológicos ha permitido establecer aplicaciones para contextos específicos y se desarrollan nuevos métodos continuamente. Existen varias clasificaciones para aplicaciones NGS, pero de acuerdo con el propósito experimental se puede considerar:

- 1.- Secuenciación de *novo* para construir el genoma de organismos desconocidos o con mucha variación respecto a uno de referencia <sup>(21)</sup>.
- 2.- Para evaluar la variación genética de un organismo con un genoma de referencia existente, se puede secuenciar y comparar, ya sea el ADN (genoma completo, exoma completo o secuenciación dirigida), secuenciación de ARN y secuenciación de epigenoma. Además, al comparar los resultados de la secuenciación con los genomas de referencia, se puede estudiar la variación genética como SNPs (Polimorfismos

de nucleótido simple), variaciones estructurales, variaciones de número de copias, entre otras <sup>(8)</sup>.

3.- Para analizar el transcriptoma y realizar cuantificaciones de expresión diferencial, se puede sintetizar el ADN complementario a partir de ARNm y luego secuenciar. Estas modificaciones permitieron mejorar la capacidad de análisis que daban los microarreglos, pues estos últimos requerían conocer el gen, lo cual no es necesario con NGS <sup>(6)</sup>.

4.- Para el estudio de la regulación de la expresión por relaciones proteína-ADN y marcas epigenéticas: se han establecido modificaciones que incluyen la inmunoprecipitación de cromatina seguida por la secuenciación en una tecnología llamada ChIP-seq (Illumina), la cual tiene mejoras respecto a los microarreglos que inicialmente fueron usados para ello <sup>(6)</sup>.

5.- Estudio de la ecología microbiana para determinar genes y funciones en ambientes polimicrobianos con el uso de la metagenómica. La necesidad de cultivar las

bacterias presentes en una muestra ha sido sustituida por la capacidad de aislar y caracterizar el material genético de cada uno de los microorganismos encontrados en un ambiente <sup>(9)</sup>. Inicialmente, el término “metagenómica” se utilizó solo para el análisis funcional y secuencial de los genomas microbianos en una muestra ambiental, pero también se aplica ampliamente a los estudios que realizan la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de ciertos genes de interés tales como el gen 16S rRNA, que funciona como huella digital de fácil manejo para obtener un perfil de distribución de la comunidad de microorganismos <sup>(22)</sup>.

6.- Adaptaciones más recientes han incluido resultados de estudios de NGS, como por ejemplo los ARN no codificantes (ncARN), siendo posiblemente uno de los descubrimientos biológicos más significativos de la última década <sup>(13)</sup>. La gran mayoría de los transcritos comprende diversas clases de ARN no codificantes que pueden desempeñar papeles clave y/o ser afectados por muchos procesos celulares (edición de ARN), con implicaciones en el estudio de sistemas biológicos, pero que es desconocido en su mayoría.

De esta manera, las NGS ofrecen una oportunidad sin precedentes para el estudio de sistemas biológicos en múltiples niveles y variedad de forma y contextos. Muchos estudios han establecido comparaciones de las tecnologías con resultados variables, incluyendo el caso de una publicación en 2009 que comparó las tecnologías 454, Illumina y SOLiD con 3730xL Sanger para los mismos 260 kb de cuatro individuos, encontrando diferencias por tecnología que correlacionan entre muestras y con una alta capacidad de las NGS para detectar variaciones <sup>(23)</sup>. Quail y colaboradores compararon las secuencias generadas por tres tecnologías de respuesta rápida, PGM-Ion Torrent, MiSeq-Illumina y RS-Pacific Biosciences, para 4 genomas de microorganismos; del estudio obtuvieron resultados similares para la cobertura de los genomas ricos en GC, neutros y moderadamente ricos en AT, pero se observó un profundo sesgo en el genoma extremadamente rico en AT de *Plasmodium falciparum* en el PGM, resultando en ninguna cobertura para aproximadamente el 30% del genoma. Además, se analizó la capacidad de registrar variantes de cada plataforma y se encontró que Ion Torrent tenía una capacidad ligeramente mayor en comparación con los datos de MiSeq, pero a expensas de una mayor tasa de falsos positivos. En general, los tres secuenciadores de respuesta rápida evaluados fueron capaces de generar secuencias utilizables, pero existen diferencias clave entre la calidad de los datos y las aplicaciones que eventualmente quisieran implementarse <sup>(8)</sup>.

Para estudios de transcriptoma y epigenética, el uso de secuencias cortas es funcional, por lo que Illumina y

SOLiD suelen ser los más populares, aunque inicialmente 454 fue el más usado para estudios genómicos, incluyendo el descubrimiento del primer millón de pb de un genoma Neandertal y los estudios iniciales por metagenómica <sup>(24)</sup>. Sin embargo, aún se mantiene el debate sobre los efectos de la longitud las secuencias y su impacto en la reconstrucción de transcriptomas <sup>(21)</sup>.

## Bioinformática

La introducción de las tecnologías y aplicaciones de NGS han representado un nuevo paradigma en el estudio de sistemas biológicos, tanto en cantidad de datos generados así como la velocidad sin precedentes, lo cual describe su característica de alto rendimiento. Sin embargo, la estrategia de fragmentación del ADN y generación de lecturas cortas planteó la necesidad de gestionar miles de datos y realizar una reconstrucción de la “hilera original”, a diferencia de la secuenciación Sanger <sup>(21)</sup>. El procesamiento de dichos datos es dependiente de algoritmos de alta complejidad computacional y requiere de estrategias para realizar los análisis posteriores a la secuenciación <sup>(25)</sup>.

La bioinformática como área de conocimiento se constituye como un elemento inherente a las NGS, la cual pone a disposición algoritmos, protocolos de análisis y minería de datos, modelos matemático-computacionales y bioestadística para el procesamiento y extracción de la información de las secuencias. Sin embargo, pese a que existen diferentes protocolos ya establecidos para el análisis de NGS que son muy efectivos en condiciones regulares y en sus dominios problemáticos <sup>(26)</sup>, no son eficientes y suficientes para variantes en el diseño experimental, características propias de los genomas, transcriptomas o metagenomas, así como en los *kits* y equipos usados <sup>(25)</sup>. Los algoritmos seleccionados dependen de la longitud de las secuencias, abundancia de nucleótidos y de regiones repetitivas, presencia de elementos genómicos de origen foráneo, reordenamiento genómico, entre otros y, dada su variedad y poca predictibilidad, no pueden ser abordados con un único protocolo de trabajo *a priori* <sup>(27)</sup>. Por ello es que el abordaje caso-específico de análisis NGS evita la aparición de errores sistémicos de procesamiento <sup>(23,28)</sup>.

Incluso, muchos de los análisis son dependientes de esquemas de anotación múltiple, accesos a bases de datos, intercambio de datos y la visualización entre diferentes plataformas, siendo todas tareas que son costosas computacionalmente. Una gran variedad de herramientas están disponibles para crear entornos integrados para el análisis, la gestión, el almacenamiento y extracción de información de aplicaciones de NGS <sup>(29,30)</sup>.

Con este escenario, debido a estas diferencias y las grandes cantidades de datos producidos por NGS, se



presenta como un reto el análisis de datos e interpretación de resultados y es ahí donde destacan la computación avanzada de alto rendimiento y el apoyo intensivo de la bioinformática como elementos esenciales para la aplicación exitosa de las tecnologías NGS <sup>(31)</sup>.

### Escenario de las NGS en Costa Rica

Según el informe de la situación actual de ciencia y tecnología <sup>(32)</sup>, aproximadamente el 96% de la investigación científica proviene de las instituciones públicas, y muestra de ello es que estas tratan de mantenerse a la vanguardia de las tecnologías que permitan desarrollar sus trabajos científicos.

Uno de los primeros inversores en los secuenciadores de nueva generación fue la Universidad de Costa Rica, siendo adquirido por el Centro de Investigación en Biología Celular y Molecular (CIBCM) en el año 2015, un secuenciador MiSeq de la marca Illumina. Los trabajos que se han iniciado y desarrollado incluyen estudios evolutivos, elaboración de filogenias, asociación de variantes genéticas con enfermedades, genética comparativa y patrones de expresión genética en contextos ambientales y de salud. Muchos de estos se han realizado en colaboraciones con otras entidades como el Centro de Investigaciones en Estructuras Microscópicas (CIEMic) y el Colaboratorio Nacional de Computación Avanzada (CNCA) del Centro Nacional de Alta Tecnología (CENAT).

Con el fin de aumentar el apoyo en el análisis de datos, la Maestría Académica en Bioinformática y Biología de Sistemas de la Universidad de Costa Rica, en conjunto con diversas unidades académicas, han formado la Red de Bioinformática y Bioestadística Aplicada a la Investigación y la Enseñanza, la cual pretende fomentar la cooperación entre grupos de investigación, brindar capacitaciones y propiciar espacios de discusión científica <sup>(33, 34, 35)</sup>.

Un segundo secuenciador MiSeq ha sido adquirido por el Servicio Nacional de Prevención de Salud Animal (SENASA) gracias a la Comisión Nacional de Prevención de Riesgos y Atención de Emergencias (CNE). SENASA utiliza esta herramienta para mejorar el diagnóstico en enfermedades de animales que pueden comprometer la salud pública y el desarrollo económico en algunos sectores del país, con esto, se contribuye en la toma de decisiones políticas y medidas sanitarias adecuadas y oportunas <sup>(36)</sup>.

El tercer analizador genético de NGS en el país, pero el primero dentro del ambiente hospitalario, está ubicado en el Centro de Investigación en Hematología y Trastornos Afines (CIHATA) de la Universidad de Costa Rica. El

Centro adquirió un secuenciador con el apoyo económico de Rectoría en el 2016 como parte del presupuesto destinado al desarrollo científico del país al servicio de la salud pública nacional. El CIHATA está creando alianzas de investigación que permiten hacer una amalgama entre diferentes áreas de la Universidad y el sector clínico, con el fin de aumentar la producción científica en aras de mejoras diagnósticas que apoyen el abordaje clínico y terapéutico de los pacientes costarricenses. Actualmente se trabaja en líneas de investigación clínica y aplicación en el análisis de variantes genéticas del gen *BRCA 1* y *BRCA 2* en pacientes con cáncer de mamá triple negativo, así como la secuenciación de genes asociados a proteínas sarcoméricas relacionadas con miocardiopatía hipertrófica y muerte súbita <sup>(37)</sup>.

### Retos y oportunidades

El advenimiento de las tecnologías NGS ha permitido el estudio de sistemas biológicos a un nivel nunca antes visto, con costos relativamente bajos y con alta capacidad operativa. Sin embargo, la batalla en el mercado de secuenciación por NGS se ha enfocado en tener tiempos de respuesta más rápidos, siendo la preparación de librerías uno de los puntos críticos, dado que involucra la fragmentación del ADN y la unión a secuencias del adaptador <sup>(38)</sup>. La preparación de librerías es un proceso que tarda varias horas, por lo que las tecnologías originadas a partir del 2010, incluyendo los nuevos equipos de Illumina, el PGM (Personal Genome Machine) y el PacBio-RS, han tenido avances significativos en dicho aspecto, así como los protocolos subsecuentes, que aún siguen siendo objeto de mejora <sup>(7,38)</sup>. Se debe tomar en cuenta las capacidades de las diferentes opciones disponibles, y cuales se adaptan al diseño experimental y estudio a realizar ya que las diferencias de las tecnologías, la naturaleza de la muestra y su pre-procesamiento, variaciones sistemáticas y aleatorias, entre otros, son determinantes para emitir conclusiones referentes a un estudio basado en NGS <sup>(8,23)</sup>.

Por otra parte y como se ha mencionado antes, las tecnologías NGS requieren de algoritmos de alta complejidad para reorganizar y extraer la información confiable en el contexto del diseño experimental, pero tienen la limitación de que no son universalmente aplicables a todos los conjuntos de datos y requieren de implementaciones específicas. En el análisis de datos de tecnologías NGS se mantiene como reto la uniformidad en los protocolos y el desarrollo de flujos de trabajo que tienden a la generalidad. De esto, se resalta la necesidad de ofrecer entrenamiento para el desarrollo de habilidades en el análisis de datos de NGS que va más allá de la aplicación de protocolos bien definidos <sup>(27)</sup>. La potencia informática y el desarrollo de algoritmos necesarios para manejar eficientemente los enormes conjuntos de



datos no están siguiendo con la velocidad de producción de estos, haciendo que se produzca una brecha entre la cantidad de datos que se generan y la capacidad de análisis, en un concepto denominado *la maldición de la dimensionalidad* <sup>(30)</sup>.

Aun así, el entrenamiento y capacitación del recurso humano en bioinformática no son suficientes, dada la falta de servicios especializados para establecer protocolos y marcos de programación, que permitan a los analistas acceder y manipular los conjuntos de datos complejos de secuenciación masiva en un programa y de forma uniforme. Esto ha sido un obstáculo para el rápido desarrollo de las nuevas herramientas y métodos <sup>(26)</sup>. Algunas soluciones parciales se logran con aplicaciones NGS específicas, diseños experimentales clásicos y con características de secuencias de baja complejidad relativa, donde plataformas y recursos semiautomáticos están disponibles en interfaz gráfica y para usuarios finales que no trabajan en detalle con código de programación <sup>(26,28,39)</sup>. Sin embargo, para una edición exhaustiva de las condiciones en las que se aplican los algoritmos de NGS se requiere de código de programación en paquetes que tradicionalmente se han diseñado en R y Python <sup>(40,41)</sup> y que en general es recomendando para el diseño de protocolos especializados <sup>(30)</sup>.

Finalmente, y al igual que se establecen las buenas prácticas de laboratorio en el procesamiento de muestras para NGS de acuerdo a criterios de calidad, los protocolos de análisis de datos pueden enmarcarse en un sistema de gestión de calidad que soporta cada paso o procedimiento, denominado LIMS o Sistema de Gestión de la Información de Laboratorio. Dicho sistema ha sido implementado en plataformas de diseño de protocolos de análisis de datos de NGS <sup>(42,43)</sup> y responde de forma adecuada y sistemática al proceso de generación paralela de gran volumen de datos, gestión de datos, almacenamiento y, más importante, análisis e interpretación, lo cual asegura niveles altos de fiabilidad, reproducibilidad y trazabilidad, así como minimiza riesgo de errores y aumenta la seguridad de la información <sup>(44)</sup>. Además, los sistemas LIMS deberían incluir las recomendaciones y regulaciones que se plantean como debate ético respecto a la información obtenida por las NGS, respecto al almacenamiento de la información, el derecho de las personas sobre su genoma, acceso parcial o total a la información de genoma, discriminación genómica y quienes en general tendrían acceso a esa información <sup>(6)</sup>.

Los equipos de secuenciación de nueva generación en nuestro país representan un avance científico importante,

sin embargo es un reto considerar las aristas que estas tecnologías encierran, especialmente la capacitación bioinformática, que como se mencionó anteriormente debe fortalecerse de una manera agresiva y vertiginosa con el fin de que los análisis obtenidos en los equipos sean de provecho para cada uno de los procesos investigativos.

En abril de 2014, se promulgó la Ley 9234 (Ley Reguladora de Investigación Biomédica). El advenimiento de las tecnologías de NGS y sus aplicaciones con humanos, son ahora temas que deben ser abordados por imperativo legal, con precaución y de manera integral; por tanto los comités éticos científicos deben darse a la tarea de entender y capacitarse en estos temas para no entorpecer la investigación y a la vez proteger los derechos humanos de los participantes de protocolos de investigación.

## Conclusiones


La ventaja primaria ofrecida por las tecnologías NGS es la producción de grandes volúmenes de datos de secuencias y con una alta flexibilidad, permitiendo un abordaje de una gama cada vez más amplia y compleja de problemas médico-biológicos. Para ello, es impensable el desarrollo de las tecnologías NGS sin un componente suficientemente fuerte en análisis de datos y que ha sido brindada por la bioinformática.

Sin embargo, pese a que existen protocolos establecidos para un análisis básico de datos obtenidos por NGS, existen carencias en recurso humano y de análisis para poder implementar protocolos de forma rápida y efectiva. Esto representa un obstáculo para muchos laboratorios o centros de investigación en su avance en el análisis de valiosos conjuntos de datos, debido a la falta de competencias en el campo de análisis de datos. Además, dependiendo de la complejidad de datos, normalmente se requiere de la evaluación de los algoritmos que mejor se ajustan al diseño experimental y condiciones, lo cual resalta la necesidad del desarrollo de protocolos controlados y adaptados caso-específicos. Este escenario establece una brecha entre la alta capacidad de adquisición de datos y equipos NGS o sus servicios pero con una capacidad menor de análisis, lo cual plantea una contradicción y que debe ser atendida de forma global.

Costa Rica tiene el reto de adentrarse no sólo en la adquisición y funcionamiento de los equipos de NGS, sino también en el procesamiento bioinformático de los datos, aspectos bioéticos y aplicaciones respecto a consejería genética, desarrollo de fármacos, políticas públicas y optimización de los recursos en aras del desarrollo científico y tecnológico del país.

## Referencias

1. Watson JD, Crick FHC. Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. *Nature*. abril de 1953;171(4356):737–8.
2. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci*. 1977;74(12):5463–7.
3. Maxam AM, Gilbert W. A new method for sequencing DNA. *Proc Natl Acad Sci*. 1977;74(2):560–4.
4. Mullis KB, Faloona FA. Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction. *Methods Enzymol*. 1987;155:335–50.
5. Collins FS, Morgan M, Patrinos A. The Human Genome Project: Lessons from Large-Scale Biology. *Science*. 2003;300(5617).
6. Van Dijk EL, Auger H, Jaszczyszyn Y, Thermes C. Ten years of next-generation sequencing technology. *Trends Genet*. 2014;1–9.
7. Park ST, Kim J. Trends in next-generation sequencing and a new era for whole genome sequencing. *Int Neurol*. 2016;20:76–83.
8. Quail M, Smith ME, Coupland P, Otto TD, Harris SR, Connor TR, et al. A tale of three next generation sequencing platforms: comparison of Ion torrent, pacific biosciences and illumina MiSeq sequencers. *BMC Genomics*. 2012;13(1):341.
9. Cadena-Zamudio JD, Martínez-Peña MD, Guzmán-Rodríguez LF, Arteaga-Garibay RI. Aplicación de secuenciación masiva para el estudio y exploración de diversidad microbiana y su aprovechamiento biotecnológico. *Agroproductividad*. 2016;9(2):70–83.
10. Shendure J, Ji H. Next-generation DNA sequencing. *Nat Biotechnol* [Internet]. 2008;26(10):1135–45. Disponible en: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nbt1486>
11. Mardis ER. Next-generation DNA sequencing methods. *Annu Genomics Hum Genet*. 2008;9(1527–8204 (Print) LA–eng PT–Journal Article PT–Review RN–0 (RNA, Untranslated) SB–IM):387–402.
12. Platform S. NovaSeq™ Series of Sequencing Systems. Vol. 4. 2017. p. 1–5.
13. Mardis ER. DNA sequencing technologies: 2006–2016. *Nat Protoc* [Internet]. 2017;12(2):213–8. Disponible en: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nprot.2016.182>
14. Head S, Komori K, LaMere S, Whisenant T, et al. and Challenges. *Biotechniques*. 2014;56(2):61–.
15. Pareek CS, Smoczynski R, Tretyn A. Sequencing technologies and genome sequencing. *J Appl Genet*. 2011;52(4):413–35.
16. Santillán S, Álvarez D, Buades C, Romera-López A, Pérez-Cabornero L, Valero-Hervás D, et al. Diagnóstico Molecular De Enfermedades Genéticas: Del Diagnóstico Genético Al Diagnóstico Genómico Con La Secuenciación Masiva. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2015;26(4):458–69. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0716864015000942>
17. Rehms HL, Bale SJ, Bayrak-toydemir P, Jonathan S, Brown KK, Deignan JL, et al. ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing. *Genet Med*. 2013;15(9):733–47.
18. Hodkinson BP, Grice EA. Next-Generation Sequencing: A Review of Technologies and Tools for Wound Microbiome Research. *Adv wound care* [Internet]. 2015;4(1):50–8. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4281878&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
19. Anderson MW, Schrijver I. Next generation DNA sequencing and the future of genomic medicine. *Genes (Basel)*. 2010;1(1):38–69.
20. Red de Apoyo a la Investigación (RAI). Laboratorio de Genómica [Internet]. [citado el 11 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://rai.unam.mx/pages/lgen.html#tabs-2>
21. Li X, Kong Y, Zhao Q-Y, Li Y-Y, Hao P. De novo assembly of transcriptome from next-generation sequencing data. *Quant Biol*. 2016;4(2):1432–40.
22. Oulas A, Pavloudi C, Polymenakou P, Pavlopoulos GA, Papanikolaou N, Kotoulas G, et al. Metagenomics: Tools and insights for analyzing next-generation sequencing data derived from biodiversity studies. *Bioinform Biol Insights*. 2015;9:75–88.
23. Harismendy O, Ng PC, Strausberg RL, Wang X, Stockwell TB, Beeson KY, et al. Evaluation of next generation sequencing platforms for population targeted sequencing studies. *Genome Biol*. 2009;10(3):R32.
24. Green RE, Krause J, Ptak SE, Briggs AW, Ronan MT, Simons JF, et al. Analysis of one million base pairs of Neanderthal DNA. *Nature*. noviembre de 2006;444(7117):330–6.
25. Robasky K, Lewis NE, Church GM. The role of replicates for error mitigation in next-generation sequencing. *Nat Rev Genet*. 2014;15(1):56–62.
26. McKenna A, Hanna M, Banks E, Sivachenko A, Cibulskis K, Kernysky A, et al. The Genome Analysis Toolkit: A MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data. *Proc Int Conf Intellect Capital, Knowl Manag Organ Learn*. 2009;20:254–60.
27. Watson-Haigh NS, Shang CA, Haimel M, Kostadima M, Loos R, Deshpande N, et al. Next-generation sequencing: A challenge to meet the increasing demand for training workshops in Australia. *Brief Bioinform*. 2013;14(5):565–74.
28. Yuan L, Yu Y, Zhu Y, Li Y, Li C, Li R, et al. GAAP: Genome-organization-framework-Assisted Assembly Pipeline for prokaryotic genomes. *BMC Genomics*. 2017;18(S1):952.
29. Keegan KP, Glass EM, Meyer F. MG-RAST, a Metagenomics Service for Analysis of Microbial Community Structure and Function. *Methods Mol Biol*. 2016;1399:207–33.
30. Kim M, Lee K-H, Yoon S-W, Kim B-S, Chun J, Yi H. Analytical tools and databases for metagenomics in the next-generation sequencing era. *Genomics Inform*. 2013;11(3):102–13.
31. Zhao W, Chen JJ, Perkins R, Wang Y, Liu Z, Hong H, et al. A novel procedure on next generation sequencing data analysis using text mining algorithm. *BMC Bioinformatics*. 2016;17(1):213.
32. Macaya Trejos Gabriel, Cruz Molina Alejandro. Situación actual de la ciencia y tecnología en Costa Rica: aportes para su

- diagnóstico. 1 ed San José, C.R. Fundación Costa Rica Estados Unidos de América para la Cooperación, 2006. 1-389 p.
33. Red de Bioinformática y Bioestadística aplicada a la Investigación y la Enseñanza [Internet]. 2016. Disponible en: <http://redbioaplicada.weebly.com/>
34. AdminCENAT. CIEMic, CIBCM con apoyo del Colaboratorio de Computación Avanzada del CeNAT-CONARE realizan Taller de Análisis de Genomas [Internet]. 2016. Disponible en: <http://www.cenat.ac.cr/comunicacion/noticias/item/91-ciemic-cibcm-con-apoyo-del-colaboratorio-de-computacion-avanzada-del-cenat-conare-realizan-taller-de-analisis-de-genomas>
35. Parral C. Nuevo analizador genético impulsará investigación genética en la UCR [Internet]. 2015. Disponible en: <http://www.vinv.ucr.ac.cr/es/noticias/nuevo-ultrasecuenciador-impulsara-investigacion-genetica-en-la-ucr>
36. Emergencias CN de. SENASA cuenta con nueva tecnología para control de enfermedades [Internet]. 2016. Disponible en: <https://www.cne.go.cr/index.php/281-uncategorised/1117-senasa-cuenta-con-nueva-tecnologia-para-control-de-enfermedades>
37. Jennifer Jiménez Còrdoba. Costa Rica tendrá nuevo aliado tecnológico para la investigación clínica de enfermedades complejas [Internet]. 2016 [citado el 16 de agosto de 2017]. p. 11–7. Disponible en: <http://www.ucr.ac.cr/noticias/2016/11/17/costa-rica-tendra-nuevo-aliado-tecnologico-para-la-investigacion-clinica-de-enfermedades-complejas/>
38. Ahmed A. Analysis of metagenomics next generation sequence data for fungal ITS barcoding: Do you need advance bioinformatics experience? *Front Microbiol.* 2016;7(JUL):1–3.
39. Tatusova T, Dicuccio M, Badretdin A, Chetvernin V, Nawrocki EP, Zaslavsky L, et al. NCBI prokaryotic genome annotation pipeline. *Nucleic Acids Res.* 2016;44(14):6614–24.
40. Hastreiter M, Jeske T, Hoser J, Kluge M, Ahomaa K, Friedl M-S, et al. KNIME4NGS: a comprehensive toolbox for Next Generation Sequencing analysis. *Bioinformatics.* enero de 2017;20:btx003.
41. Blankenberg D, Hillman-Jackson J. Analysis of Next-Generation Sequencing Data Using Galaxy. En: *Methods in molecular biology* (Clifton, NJ). 2014. p. 21–43.
42. Scholtalbers J, Rossler J, Sorn P, de Graaf J, Boisguerin V, Castle J, et al. Galaxy LIMS for next-generation sequencing. *Bioinformatics.* mayo de 2013;29(9):1233–4.
43. Venco F, Vaskin Y, Ceol A, Muller H. SMITH: a LIMS for handling next-generation sequencing workflows. *BMC Bioinformatics.* 2014;(Suppl 14):S3.
44. Marzano M, Manzari C, Filannino D, Pizzi R, D’Erchia AM, Lionetti C, et al. Good laboratory practices and L.I.M.S. system: the challenge for a Next Generation Sequencing and bioinformatic research laboratory. En: *HARME / EMBnet / NETTAB 2016 Workshop.* 2017. 

# Esclerosis lateral amiotrófica: presente y retos inmediatos

## Amyotrophic lateral sclerosis: present and immediate challenges

Franz Chaves-Sell<sup>1</sup>

### Resumen:

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA), es un trastorno multifactorial degenerativo y mortal de las neuronas motoras. En los últimos años han surgido temas de especial relevancia debido a investigaciones sobre el papel del gen de la SOD1 y de estudios de otras vías genéticas relacionadas a TARDBP o TDP-43, entre otras. Sólo una droga ha sido aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA por sus siglas en inglés), el riluzole, sin embargo varias otras terapias están siendo investigadas en estudios clínicos, incluyendo el uso de células madre mesenquimales. Los retos para desarrollar otras terapias en la ELA hacen énfasis en la búsqueda de nuevas direcciones con secuenciar el ADN de una cantidad considerable de pacientes con formas esporádicas y familiares, así como una mejor comprensión de los factores ambientales que pueden estar asociados.

**Palabras clave:** Enfermedad de neurona motora, enfermedad neurológica, superóxido dismutasa

### Abstract:

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a lethal degenerative multifactorial disorder of motoneurons. Important issues have come out into discussion in the last few years prompted by investigations of the SOD1 gene and from studies of the TARDBP and TDP-43, and other genetic pathways. Only one drug, riluzole, is approved by the Food and Drug Administration for ALS, however several therapies are in clinical trials, including mesenchymal stem cells. The challenges to develop new therapies in ALS emphasize the importance of new research directions such as sequencing large DNA sets of familial and sporadic ALS and a better understanding of environmental factors associated to the disease.

**Keywords:** Motor neuron disease, neurological disease, superoxide dismutase

Recibido el 15/11/2017, aceptado para su publicación el 21/11/2017  
I. Médico especialista en Neurología y miembro de la Academia  
Nacional de Medicina. Hospital Clínica Bíblica, San José, Costa Rica  
Correspondencia: casa.aguamiel@gmail.com

## Introducción

Jean Martin Charcot, en Francia, describe la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) en 1874. La misma corresponde a un conjunto de entidades que afectan las neuronas motoras que se extienden desde la corteza cerebral, por la médula espinal, hasta los músculos del tronco y extremidades, encargadas de los movimientos voluntarios.

Alrededor del 90% de los casos se consideran esporádicos ya que no están asociados a historia familiar ni otros factores de riesgo evidentes, mientras que el restante 10% corresponde a casos familiares ya que al menos uno de los progenitores es portador de al menos uno de más de una docena de genes involucrados en la enfermedad <sup>(1,2)</sup>.

## Diagnóstico

El diagnóstico es fundamentalmente clínico y puede tener un nivel de precisión de alrededor del 95%.

Dentro de los estudios de gabinete podemos apoyarnos con la electromiografía que puede mostrar patrones de denervación neuronal característicos de la enfermedad.

El paciente desde el punto de vista clínico tendrá combinación de signos y síntomas producto de compromiso de neurona motora superior e inferior, por lo que podría presentar pérdida de peso inexplicable, atrofia muscular inicialmente más marcada en músculos interóseos de las manos, disfonía, disfagia, fatiga crónica, hiperreflexia en las cuatro extremidades y fasciculaciones principalmente en el tronco y la lengua.

Precisamente al no existir una prueba definitiva en el diagnóstico es muy importante tener en cuenta los diferentes diagnósticos diferenciales como:

Neuropatía motora multifocal (Tendrá anticuerpos del gangliósido GM1)

Poliomielitis

Atrofia espinal primaria

Neuropatía crónica inflamatoria desmielinizante

Neuropatía motora hereditaria piramidal

Síndromes para-neoplásicos

Mononeuritis múltiple

Miastenia gravis

Síndrome de Lambert-Eaton

Tabes dorsal

Esclerosis múltiple

Polimiositis

Tirotoxicosis

## Epidemiología y genética

Estudios de población en Europa refieren un promedio de 3 casos por 100.000 habitantes por año <sup>(3)</sup>.

Los hombres parecieran tener una incidencia ligeramente superior en los casos esporádicos y en la población general el riesgo mayor se presenta entre los 55 y 65 años de edad para los casos esporádicos y unos diez años antes para los familiares. En estos últimos existe un patrón de herencia mendeliano, con al menos 13 genes y locus identificados en los últimos años <sup>(4,5)</sup>.

Las mutaciones de la enzima superóxido dismutasa que une el ion de cobre y zinc (*SOD1*), la proteína para TAR AND (*TARDBP* o *TDP-43*), y otros inducen cambios en la transcripción, translación, regulación y expresión de los genes, produciendo modificaciones de sus funciones específicas <sup>(6)</sup>.

Las mutaciones de *SOD1* representan el 20% de los casos familiares y 5% de los casos esporádicos mientras que las mutaciones de *TARDBP* se dan en 5–10% de los casos familiares.

## Fisiopatología

A pesar de conocer elementos genéticos como los anteriormente descritos, los cuales abarcan mutaciones de *SOD1*, toxicidad celular mediada por glutamato, regulación del calcio y alteraciones mitocondriales, los principales mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad siguen siendo desconocidos. Es evidente que todos estos componentes nos hablan de mecanismos multifactoriales que se desarrollan a lo largo de la vida. También deben existir factores de riesgo ambiental como infecciones y químicos como el tabaco <sup>(7)</sup>.

No hay duda que la toxicidad inducida por glutamato, el principal neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso, es por ahora el elemento más fuerte implicado en la causa de la enfermedad. Este se une a receptores de N-methyl-D-aspartato (NMDA) y  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionico ácido (AMPA) en la membrana post sináptica activando la entrada a la célula de calcio lo cual eventualmente producirá radicales libres que pueden lesionar a la célula. Sin embargo el mecanismo preciso por el cual el glutamato produce toxicidad o apoptosis en las neuronas sigue sin estar totalmente esclarecido <sup>(8,9)</sup>.

## Tratamiento

Diversos estudios clínicos se han efectuado a lo largo de los años con diferentes drogas, con resultados en prácticamente la totalidad de ellos, muy frustrantes. En



el momento actual solo una droga ha sido aprobada por la FDA y esta es el riluzole, un antagonista de glutamato que demostró en dos estudios clínicos, prolongar la vida entre tres y seis meses comparado con pacientes que no lo recibieron.

Otras drogas con mecanismos de acción antagonizando glutamato como la gabapentina, lamotrigina y dextrometorfano no mostraron efectividad. En los últimos años se está investigando sobre todo con células madre mesenquimales y factores neurotróficos <sup>(10)</sup>.

Por lo demás debemos tener presente todo el tratamiento de sostén del paciente ya que el mismo requerirá eventualmente de apoyo psicoterapéutico, asistencia con la alimentación, soporte ventilatorio y preparación para la muerte <sup>(11, 12, 13)</sup>.

## Conclusiones

La ELA sigue siendo aún una enfermedad mortal y no bien explicada a pesar del progreso que se ha dado en el entendimiento de los mecanismos genéticos y fisiopatológicos asociados.

Desde el punto de vista de la farmacoterapia todo parece orientado al estudio y desarrollo de drogas neurotróficas, células madre mesenquimales, neuromodulación y terapia genética.

## Referencias

1. Matthew C Kiernan, Steve Vucic, Benjamin C Cheah, Martin R Turner, Andrew Eisen, Orla Hardiman, James R Burrell, Margaret C Zoing. Amyotrophic Lateral sclerosis. *Lancet*. 2011; 377: 942–55. Published Online February 7
2. Rowland LP, Schneider NA. Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N Engl J Med*. 2001; Vol. 344, No. 22, May 31
3. G Logroscino, BJ Traynor, O Hardiman, *et al*. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009; 81, pp. 385-390
4. H Maruyama, H Morino, H Ito, *et al*. Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*, 2010; 465, pp. 223-226
5. A Belez-Meireles, A Al-Chalabi. Genetic studies of amyotrophic lateral sclerosis: controversies and perspectives. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009; 10, pp. 1-14
6. MJ Greenway, PM Andersen, C Russ, *et al*. ANG mutations segregate with familial and 'sporadic' amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet*. 2006; 38, pp. 411-413
7. V Gallo, HB Bueno-De-Mesquita, R Vermeulen, *et al*. Smoking and risk for amyotrophic lateral sclerosis: analysis of the EPIC cohort. *Ann Neurol*. 2009; 65, pp. 378-385
8. A Eisen, S Kim, B Pant. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a phylogenetic disease of the corticomotoneuron? *Muscle Nerve*. 1992; 15, pp. 219-224
9. SE Browne, L Yang, JP DiMauro, SW Fuller, SC Licata, MF Beal. Bioenergetic abnormalities in discrete cerebral motor pathways presage spinal cord pathology in the G93A SOD1 mouse model of ALS. *Neurobiol Dis*. 2006; 22, pp. 599-610
10. SC Bourke, M Tomlinson, TL Williams, RE Bullock, PJ Shaw, GJ Gibson. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomized controlled trial. *Lancet Neurol*. 2006; 5, pp. 140-147
11. SC Bourke, GJ Gibson. Non-invasive ventilation in ALS: current practice and future role. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2004; 5, pp. 67-71
12. PM Andersen, GD Borasio, R Dengler, *et al*. EFNS task force on management of amyotrophic lateral sclerosis: guidelines for diagnosing and clinical care of patients and relatives. *Eur J Neurol*. 2005; 12, pp. 921-938
13. AS Shaw, MA Ampong, A Rio, *et al*. Survival of patients with ALS following institution of enteral feeding is related to pre-procedure oximetry: a retrospective review of 98 patients in a single centre. *Amyotroph Lateral Scler*. 2006; 7, pp. 16-21

## Cartas al Editor

# Esclerosis lateral amiotrófica: *A propósito de un caso presentado en el Servicio de Neurología del Hospital San Juan de Dios.*

Luis F. Rojas-Solano



Invitado por los neurólogos del Hospital San Juan de Dios a la sesión del servicio que llevan a cabo mensualmente, tuve la oportunidad de escuchar la presentación de un caso de la condición conocida como Esclerosis Lateral Amiotrófica. Se me ocurrió entonces, escribir un pequeño comentario acerca del paciente que dio lugar a su nombre eponímico: enfermedad de Lou Gehrig.

### ***¿Con muy pocas palabras, qué es la esclerosis lateral amiotrófica?***

El término “esclerosis” deriva de la voz griega *sklerós*, que significa “duro”. Se utiliza en medicina para hacer referencia a un endurecimiento o induración morbosa de los tejidos, especialmente del tejido intersticial de un órgano, consecutiva a una inflamación. Por otra parte, la palabra *amiotrófica*, tomada también del griego, está formada por el prefijo *a*, que significa “sin o no”, *myós* = músculo y *trophé* = nutrición.

En medicina humana se le considera como una induración, en este caso de los cordones laterales de la médula espinal, que puede ser primaria o secundaria a una lesión del encéfalo y que perturba el funcionamiento de los músculos. Esto conduce a atrofia y contractura de los miembros superiores o paresia y rigidez de los inferiores, aumento de los reflejos tendinosos y, finalmente, paresia bulbar. El paciente se da perfecta cuenta de que su fuerza

física disminuye paulatinamente, sobreviniendo la muerte en unos dos o tres años.

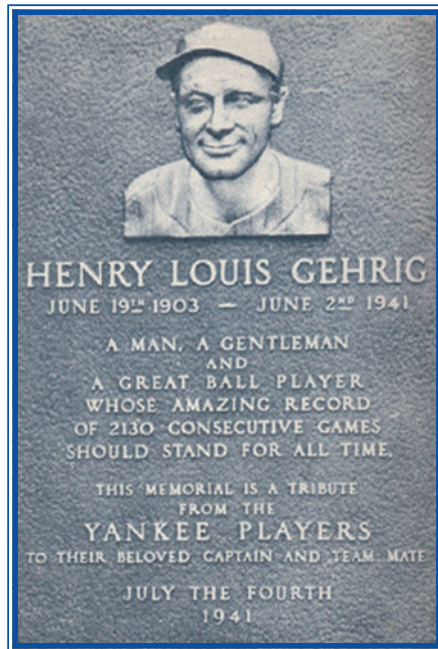
### ***¿Por qué se le conoce como enfermedad de Lou Gehrig?***

¿Quién fue Lou Gehrig? Henry Louis Gehrig (Lou), no sólo fue uno de los mejores beisbolistas de la historia del béisbol norteamericano, sino quizás el más querido por los aficionados, sin importar el equipo de sus simpatías, por su humildad y su don de gentes. Un atleta dotado de unas condiciones extraordinarias, que después de terminar sus estudios en la Universidad de Columbia (de la cual era jugador de football americano), firmó un contrato para jugar béisbol con los Yankees de Nueva York en 1923. Tenía entonces, 20 años de edad.

El béisbol profesional norteamericano de más alto “nivel” se juega en dos ligas: la Nacional, fundada en 1876 y la Americana, establecida en 1900. Estas son las corrientemente llamadas Grandes Ligas. Hecha esta aclaración, sigamos con nuestra historia. Los Yankees habían entrado a formar parte de la Liga Americana en 1903 con el nombre de The Highlanders (Los Montañeses), cuyo “debut” se llevó a cabo el 1 de mayo de ese año, cuando entraron por primera vez a un terreno de juego: el de un pequeño parque que se había erigido en la intersección de la calle 166 con la avenida Broadway, para enfrentarse al equipo de Washington. Ante una

concurrancia de 15.000 personas que llenaban las graderías de madera del Hilltop Park, los Highlanders ganaron 6 carreras a 2. Ese fue el primer juego que un equipo de la Liga Americana realizaba en Nueva York. La fecha es para no olvidarla: había nacido la más poderosa y exitosa dinastía en la historia del béisbol profesional de los Estados Unidos.

Los Highlanders tuvieron una vida efímera, pues una década después el nombre del equipo fue cambiado y en 1913 pasaron a llamarse New York Yankees, simplemente Los Yanquis, los fabulosos “Mulos de Manhattan”. El cambio de nombre no significó de momento nada trascendental pero pocos años más tarde ocurrió el cambio que definió el rumbo del equipo para siempre: me refiero a la adquisición de Babe Ruth, el jugador que a la postre se convertiría en el más famoso de la historia del béisbol. En 1920, George Herman Ruth (Babe), fue comprado por los Yankees a los Medias Rojas de Boston, en una celeberrima transacción que todavía hoy en día es motivo de comentarios y discusiones. La llegada del Babe fue prodigiosa y su contribución de tal magnitud, que los Yankees ganaron tres banderines de la Liga Americana consecutivamente: en 1921, en 1922 y en 1923. En este último año ganaron también lo que en las Grandes Ligas se llama la Serie Mundial, que es una serie de siete juegos entre los dos equipos que al final de la temporada, resulten campeones de su respectiva liga. El primero que gana 4 juegos se convierte en campeón de las Grandes Ligas del béisbol, que fue justamente, lo que hicieron los Yankees, por primera vez en 1923, teniendo como oponentes a los Gigantes, también de Nueva York, a los que derrotaron 4 juegos a 2. Los ingresos económicos del club aumentaron de manera impresionante, hasta el punto de que muy pronto permitieron financiar la construcción del archifamoso Yankee Stadium, conocido por lo expuesto anteriormente, como “la casa que Babe Ruth ayudó a construir”. Este monumento deportivo fue inaugurado el 18 de abril de 1923, cuando los Yanquis se enfrentaron a los Medias Rojas de Boston a los que derrotaron 4 carreras a 1, con la ayuda de un “home



**Placa en homenaje a Low Gehrig que descansa en la pared del jardín central del Yankee Stadium. Ahí permanecerá mientras se juegue béisbol en ese campo en el cual Lou demostró su grandeza como jugador y como persona.**

run”, el primero que se conectaba en el nuevo parque y, desde luego, por Babe Ruth.

Bueno, pues a ese ya temido equipo, en ese memorable año (1923), arribó un joven prospecto llamado Lou Gehrig. En ésa, su primera temporada, sólo participó en trece juegos, en los cuales obtuvo un astronómico porcentaje de bateo de .423. A pesar de sus innegables condiciones, los dirigentes pensaban que aun no estaba listo para jugar en la “gran carpa” y esto fue lo que motivó su envío a un equipo de ligas menores. El mundo del béisbol sabía sin embargo, que pronto regresaría para quedarse.

### **Lou Gehrig y sus 2130 partidos consecutivos**

Para la temporada de 1925, el “novato” ya estaba listo de modo que su ascenso no se hizo esperar. Su llegada al equipo mayor marcó un “hito” en la historia del club del cual eventualmente, llegó a ser su capitán. Gehrig, que no era en ese momento un jugador regular, no tenía idea de

que el deporte ya le había reservado una butaca en el palco de los inmortales. Veamos por qué. Un día de junio de 1926, el jugador que desempeñaba habitualmente la posición de defensor de la primera base, se reportó indispuerto. Lou fue llamado para sustituirlo y a partir de este momento, jugó en esa posición durante 14 temporadas en las que jugó 2130 partidos consecutivos, un “record” que al principio se creyó imbatible y que se mantuvo durante 56 años.

Se ha escrito mucho sobre cómo Lou Gehrig llegó a convertirse en, muy probablemente, la mejor primera base del béisbol de las Grandes Ligas. Cronistas de esos años opinaban que al principio, sus movimientos eran torpes y desprovistos de soltura o gracia. Gehrig lo sabía, pero para él, poseedor de una férrea disciplina, era cuestión de entrenar, atender a los consejos y prepararse mentalmente. Posiblemente ningún jugador de ese “nivel” se esforzó tanto para subsanar o corregir sus deficiencias y este sacrificio, lo convirtió, como escribió un gran conocedor del juego, en “la máquina defensora de la primera bases más fina del béisbol”, posición que en

su opinión llegó a jugar en forma “graciosa y delicada”, dada su constitución física.

Los que tuvieron el privilegio de jugar con él o de verlo jugar, han dicho que nunca hubo nada espectacular acerca de Lou Gehrig. Siempre fue un jugador para el equipo y aunque tuvo el infortunio de ser opacado por otras estrellas: primero Babe Ruth y luego el sensacional novato Joe DiMaggio, a él eso no le molestaba siempre y cuando su equipo ganara.

Durante esa dorada época, los Yankees tenían tal dominio sobre los otros equipos, que los periodistas deportivos se referían a la Liga Americana como Blanca Nieves y los Siete Enanos (eran ocho equipos). Los Yankees eran considerados entonces como la universidad del béisbol, el equipo en el cual todos los jugadores soñaban jugar.

### El final de una era

Desgraciadamente en la vida todo es pasajero. Todo inicio tiene su final y la era de Lou Gehrig no fue excepción. Llegó el año 1939 en el cual Lou sólo apareció en ocho juegos. Era el inicio de su decimoquinta temporada con los Mulos de Manhattan. El 2 de mayo de ese año (una fecha que ningún fanático de esos Yankees podría jamás olvidar), el equipo “neoyorkino” se enfrentaba a los Tigres de Detroit. Sorpresivamente Lou Gehrig se acercó a su “manager” (el director del equipo, en ese momento Joe McCarthy), y le dijo: “Joe, yo siempre le dije que el día que yo considerara que ya no podía ayudar más al equipo, yo mismo me borraría de la alineación”. ¿Cuándo será eso Lou? Le preguntó McCarthy. Hoy, respondió Gehrig. Vengo a pedirle que me sustituya para este juego pues ya no puedo jugar más. Lo que tú digas Lou, respondió el manager. McCarthy diseñó el orden de los bateadores (line up) y se lo dio a Gehrig para que éste, como capitán que era del equipo, se lo entregara al juez principal (chief umpire). El juez no podía dar crédito a sus ojos al repasar una alineación en la que no aparecía, como ya era costumbre y desde hacía casi 15 años, el nombre de Lou Gehrig. ¿Qué pasa Lou? ¿No va a jugar hoy? Pero decidió no preguntar más al notar que el jugador cabizbajo y con el semblante descompuesto por la tristeza, se alejaba de la zona de juego.

La noticia de que Gehrig no jugaba ese día cayó entre los aficionados como una descarga eléctrica. Pronto se corrió la voz de que el increíble Lou Gehrig, el famoso “Caballo de Hierro” de los diamantes de béisbol había “roto”, él mismo, la cadena de 2130 partidos consecutivos acumulados en su paso por las Grandes Ligas. Le había tomado 15 temporadas seguidas e innumerables dificultades físicas, establecer un récord que se creyó en un principio, nadie podría igualar jamás. Había defendido la primera almohadilla durante esa cadena

de juegos muchas veces plagado de lesiones diversas: golpes, costillas fracturadas, huesos desastillados, dedos de las manos o de los pies fracturados, tirones musculares, ligamentos distendidos, lumbalgias, etc. Ningún accidente había sido una buena excusa para que este formidable atleta dejara de contribuir con sus cualidades y amor, al club con el cual jugó toda su vida y al que ayudó a ganar siete banderines (campeonatos) de la Liga Americana. Cuando, al final de su carrera sus manos fueron sometidas a examen radiológico, éste demostró fracturas en cada uno de los dedos de ambas manos (en algunos dedos hasta dos), las cuales habían sanado espontáneamente. Todo esto había pasado inadvertido para sus compañeros y para sus entrenadores. Gehrig nunca había revelado esto a nadie pues lo que le interesaba era jugar para su querido equipo.

La tragedia, el principio del final de esta historia de superación, de coraje y de nobleza deportiva, se inició en el invierno de 1938-39. Lou, que era un buen patinador, en cierta ocasión en que pensaba disfrutar un rato de solaz, comenzó a darse cuenta de que tenía dificultades para mantenerse de pie y caía repetida e inusualmente en la pista de hielo. Como era usual en él, nadie se enteró del asunto, ni siquiera su esposa Eleanor. Al llegar la primavera, época de preparación para la temporada que se avecinaba, Lou era perfectamente consciente de que había “algo” que no andaba bien y entonces reforzó los entrenamientos, tratando de recuperar sus condiciones de beisbolista. Sin embargo, el jugador “que había sido hecho para durar”, aquel atleta sin par, no tuvo más remedio que admitir que su velocidad, su destreza y su fortaleza lo estaban abandonando. El último partido que jugó ya notablemente deteriorado, fue el domingo 30 de abril de 1939, contra los Senadores de Washington. Su presencia ya no fue de ninguna ayuda para impedir la derrota de los Yankees. En ese juego para olvidar, Lou Gehrig tuvo una pobre y desacostumbrada participación.

El lunes 1 de mayo era día de descanso y al día siguiente, después de mucho pensarlo, ese inolvidable 2 de mayo, Lou Gehrig decidió no participar en el juego que tenían programado contra los Tigres de Detroit, en el Yankee Stadium. La era dorada había terminado. El campeonato continuó y el equipo, ya sin su gran capitán y como tributo para él, ganó ese año el banderín de la Liga Americana, el cuarto consecutivo y luego la serie mundial, también la cuarta consecutiva.

Sometido a un “chequeo” en la Clínica Mayo (Rochester, Minnesota) los médicos detectaron el problema, establecieron el diagnóstico y se lo comunicaron a su esposa, quien muy preocupada, llamó al médico de la familia a quien interrogó acerca de la enfermedad que estaba destrozando a su esposo. El le respondió que Lou posiblemente no viviría más de dos años. El diagnóstico



fue de Esclerosis Lateral Amiotrófica, conocida desde entonces, como enfermedad de Lou Gehrig.


El 4 de julio de 1939 se vivió la escena más dramática jamás observada en un diamante de béisbol. Ese día, el día de Lou Gehrig, el Gran Día, 61.808 personas que llenaban el Yankee Stadium le rindieron tributo al gran jugador, al querido capitán, pero sobre todo, a aquella persona noble, honrada y fiel que, herida de muerte por una cruel enfermedad degenerativa, se retiraba de los campos de juego que la vieron crecer hasta la inmortalidad. Autoridades deportivas y políticas, viejos compañeros y hasta jugadores de otros equipos le testimoniaron su afecto. Babe Ruth, quien no había tenido una relación muy cordial con Gehrig, mientras estuvo en el equipo (había abandonado a los Yankees en 1934) también se hizo presente para testimoniarle su amistad, su afecto y su respeto. Sus padres y su esposa eran parte de aquella multitud que enmudeció cuando Lou Gehrig tomó el micrófono para decir, con lágrimas en los ojos, estas palabras entresacadas de su triste discurso: ***Queridos amigos. Durante las últimas semanas, ustedes han oído acerca del problema que me aqueja. Sin embargo el día de hoy, me considero el hombre más feliz en la faz de la Tierra.***

El 2 de junio de 1941, Lou Gehrig falleció en su casa de Riverdale, N. Y. Tenía 38 años de edad. Al final de la temporada de 1939 y como homenaje para el carismático y querido jugador, su uniforme fue retirado y el número



**La despedida de Lou Gehrig el 4 de julio de 1939 en el Yankee Stadium.**

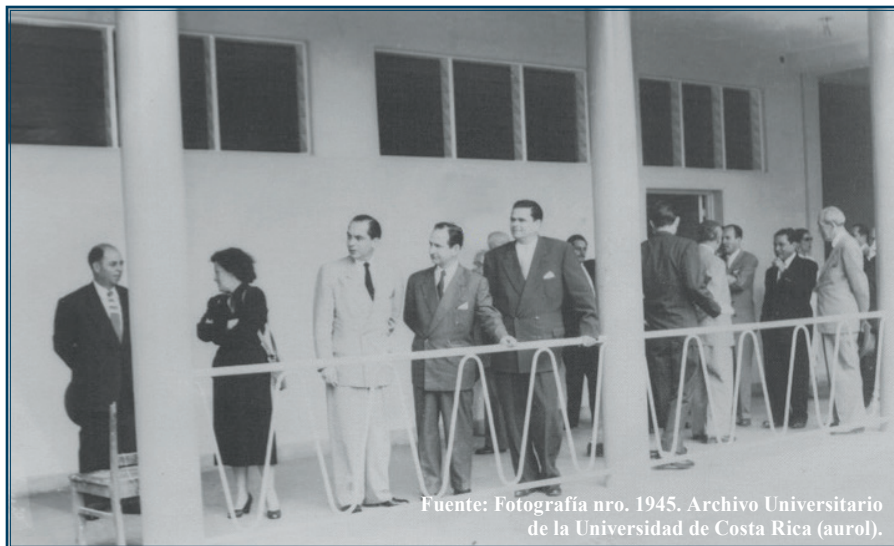
4 no volvió a lucir en la espalda de ningún jugador de los Yankees: pertenecía a una leyenda del deporte. Esto ocurría por primera vez en la historia de las Grandes Ligas norteamericanas de béisbol. En el Salón de la Fama, cuyo edificio fue inaugurado ese mismo año, se celebró una elección especial para que Lou Gehrig fuera admitido en la galería de los inmortales de Cooperstown.

Los “records” que Lou Gehrig estableció han colmado las páginas de la historia. Y todavía una pregunta persiste en las mentes de los entendidos: ¿cuál de los dos fue el mejor, Babe Ruth o Lou Gehrig? 



# Inauguración del pabellón de la Facultad de Microbiología y de bienvenida a los estudiantes de primer año de Universidad\*

(Celebrado el 5 de marzo de 1960)



**N**os reunimos hoy, 5 de marzo de 1960, alumnos, profesores, funcionarios y amigos de la institución, con el doble propósito de darles un saludo de bienvenida a los nuevos estudiantes y de inaugurar un nuevo pabellón de la Ciudad Universitaria. De inaugurarlos, advertimos, oficial y protocolariamente, porque este edificio quedó concluido y comenzó a prestar ciertos servicios limitados desde hace casi un año. Pero preferimos esperar a que la mayor parte de su equipo estuviese instalado; y a que su nuevo mobiliario, en gran proporción construido en nuestros propios talleres de ebanistería, se hallase colocado; y a que sus alrededores estuviesen completamente arreglados; y, principalmente, a que el serio y entusiasta laborar de todos sus alumnos y catedráticos se encontrase ya, como hoy se encuentra, infundiéndole vida y alegría a sus aulas, laboratorios y corredores, para convocar a los representantes de los poderes públicos y de los países amigos, los padres de familia y otros importantes

sectores de la comunidad costarricense, a esta asamblea sencilla pero llena de rumores de crecimiento, en que vamos formalmente a augurar, inaugurando su edificio, un magnífico destino para la Facultad de Microbiología, a la vez que a presentar el más cordial saludo a la nueva generación que emprende hoy sus tareas universitarias. Vienen hoy ustedes, jóvenes estudiantes, por primera vez a la Universidad, con el corazón henchido de esperanzas y la mirada repleta de futuro. Quienes estamos frente a la institución esperamos confiadamente que encuentren en ella un ambiente acogedor y estimulante, el que Costa Rica, a través de nuestras humildísimas personas, ha venido preparando en los últimos años para garantizar que sus estudios serán los mejores y que, al terminarlos, podrá contar con un nuevo grupo de ciudadanos cultos, responsables, caballerosos y dotados de alto espíritu de servicio. Porque es esta una empresa de orden social y nacional, y así deben ustedes comprenderlo desde los primeros momentos de su vida aquí, y así tenerlo presente en todas las circunstancias de su paso por la institución. Aquí, en estos hermosos prados y sobrios edificios de la Ciudad Universitaria, el país hace un gran esfuerzo por

\*Rev. Ciencias Sociales 156: 111-117 / 2017 (II) ISSN: 0482-5276

- **Palabras clave:** discurso \* desarrollo científico \* universidad \* Microbiología \* investigación

construirse, en espíritu, un espléndido futuro. Y es de rigor que todos cuantos trabajamos aquí, ya sea en trabajo de enseñanza, investigación o administración —como en el caso del personal— ya en trabajo de estudio y preparación —como en el caso de ustedes— nos hagamos cabalmente conscientes y limpiamente dignos de tal esfuerzo. Sobre unos y otros está y estará siempre, inquisitiva, la mirada escrutadora del país. Nosotros, como depositarios de una sagrada función pública, estamos y estaremos siempre expuestos al examen de la opinión pública y siempre dispuestos a dar cuenta de nuestros actos y a responder plenamente por ellos. Ustedes, jóvenes universitarios, como la razón de ser de la institución y de todo ese gran esfuerzo nacional que se realiza a través de ella, tienen que justificar semejante privilegio estudiando tesoneramente; apasionándose por el mundo riquísimo de la cultura, de la ciencia; conduciéndose en todo momento con corrección y propiedad; respetándose entre sí y respetando a sus profesores y directores que a la vez los respetarán plenamente a ustedes; cuidando estos muros, enseres e instrumentos que, por ser de todos los costarricenses, de los de hoy y los de mañana, merecen una especial consideración; aprendiendo a sostener con firmeza e inteligencia las ideas que les sean caras, pero mostrándose respetuosos y abiertos para con las ideas de los demás; siendo honrados, con acrisolada honradez interior, frente a su propia conciencia, el mundo y la sociedad; esforzándose, por encima de diferencias filosóficas, religiosas, políticas o de cualquiera otra índole, por reconocerse en el prójimo.

Si lo logran, y naturalmente nosotros estamos aquí para ayudarles a lograrlo, habrán ustedes cumplido con ustedes mismos, sus hogares y la Patria, y habrán justificado plenamente el admirable esfuerzo nacional que representa esta Casa de Estudios.

Como un poco de recuerdos no sólo contribuye a conectar históricamente los esfuerzos de los distintos grupos universitarios, sino que también les hace justicia a los que tanto hicieron antes de comenzar a trabajar el nuestro, recordaremos hoy que esta Facultad de Microbiología comenzó siendo la Facultad de Ciencias, creada por la misma ley del año 40 que restableció la Universidad de Costa Rica.

Sus lecciones se iniciaron en 1941, en el antiguo edificio de la Escuela de Farmacia, dentro de la tradición, lamentable pero obligada, común a todas nuestras escuelas, de comenzar a trabajar en instalaciones no diseñadas para ellas y, por tanto, inadecuadas para que su trabajo resultase completamente fructuoso.

La Facultad se dividió en un principio en secciones de Ciencias Biológicas y de Ciencias Físico-Químicas, habiéndose agregado en 1945 la de Matemáticas o Físico-Matemática. Siempre fue su propósito el de preparar

investigadores, así como profesores que pudiesen servir en los cuadros de la Segunda Enseñanza.

En 1947, se reorganizaron sus estudios dentro de las secciones de Ciencias Físico-Matemáticas, Ciencias Biológicas, Química y Bacteriología.

Con todas las limitaciones de un profesorado de horas sueltas y de un equipo e instalaciones insuficientes, la Facultad de Ciencias graduó un Licenciado en Física, otro en Matemáticas, dos en Química, cuatro en Físico-Química, y siete en Biología, habiendo además producido más de 25 egresados que no llegaron a titularse. Su gestión fue, pues, aunque pequeña e incompleta, de carácter positivo, y muchos de sus graduados, egresados y estudiantes contribuyeron en algo a paliar el grave problema de la demanda creciente de profesores de Segunda Enseñanza en el campo de las ciencias, así como a hacerle frente, en alguna medida, a las exigencias de la embrionaria industria nacional.

En 1950 se acordó sustituir el nombre de la Sección de Bacteriología por el de Microbiología, y ese fue el principio de lo que sería luego la Facultad de Microbiología. Ya en el año 1953 sólo funcionaban, pero en un nivel superior al de los años iniciales, la mencionada Sección de Microbiología y la de Química. Los Laboratorios de Microbiología habían también, por esa época, llegado a alcanzar elevada categoría, tanto desde el punto de vista de la ciencia pura como de las aplicaciones científicas y del servicio público fundado en ellas. Pero la formación de profesores, con el bagaje pedagógico y metodológico requerido, nunca logró en cambio constituirse en una función específica de la Facultad de Ciencias.

De 1953 en adelante, la nueva política universitaria —caracterizada en primer lugar por el afán de crear un personal totalmente dedicado a la ciencia y la docencia— dió a la Sección de Microbiología varios profesores de tiempo completo, algunas becas y subsidios para mejorar la preparación de sus jóvenes instructores y graduados, nuevo equipo científico, y un órgano de publicidad para dar a conocer la labor de investigación que se iniciaba. Y en 1956, cuando —ya en ejecución de la reforma académica general— la antigua Sección de Química se convirtió en el Departamento del mismo nombre que hoy, con su excelente personal de dedicación exclusiva, sus nuevos equipos, magníficos laboratorios y moderno edificio, es timbre de orgullo de la nueva Universidad, emergió la Facultad de Microbiología, como un notable centro de formación profesional e investigación científica, de las cenizas fecundantes y honorables de la antigua Facultad de Ciencias.

Dentro de la reforma, Microbiología se desprendió generosa e inteligentemente de sus dos primeros años de estudio, que pasaron a constituir, en el seno de la Facultad de Ciencias y Letras, el ciclo pre-médico: dos años de

estudios de cultura general y disciplinas fundamentales en el sector de las ciencias biológicas, después de los cuales el estudiante puede optar por la carrera de microbiología o por la de medicina. Además, después del primer año de tal ciclo —constituído por los Estudios Generales y el área de Ciencias Biológicas del Primer Año de Ciencias y Letras— puede optarse, dentro del nuevo régimen universitario, por las otras carreras de carácter biológico o por el profesorado y la licenciatura en ese campo.

Además, e igualmente dentro de la filosofía de la reforma, la propia Facultad de Microbiología se departamentalizó, concentrando en su seno ciertos cursos comunes o no comunes, pero todos de carácter básico, que figuraban en los currículos de otras escuelas profesionales. En efecto, sus dos Departamentos: Microbiología y Parasitología, aparte de cobijar todas las materias correspondientes a la carrera del microbiólogo, cubren las Bacteriologías de las Escuelas de Agronomía, Odontología, Farmacia y Medicina, y las Parasitologías de las dos últimas carreras.

Mediante estos orgánicos arreglos, Microbiología aparece ahora como una escuela profesional que prepara rigurosamente un profesional de gran utilidad; como un instituto departamentalizado al servicio del currículo microbiológico y de los de otras escuelas profesionales; y como un centro de investigación científica de los más importantes de la Universidad y del país. Todo lo cual explica —aparte de la necesidad de ir desalojando los antiguos edificios universitarios del Barrio González Lahmann, vendidos al Gobierno de la República desde 1953 y apenas entregados a él en mínima parte— la preferencia dada a Microbiología en la construcción de su edificio definitivo.

En esta nuestra pequeña tierra, de población reducida, tradición colonial prácticamente inexistente en el aspecto cultural, y tan limitada en recursos técnicos, hubo siempre, sin embargo, desde casi los inicios de su vida independiente, cierta preocupación de carácter científico frente a la realidad circundante. Surgieron estudios tras estudios, y lo analizado estaba principal y casi exclusivamente en el campo de las ciencias biológicas. Lo que se entiende bien, dada la riqueza biótica del país y su importancia singular como la parte del istmo centroamericano en que, en medio de los trópicos, la conformación y la altura de las montañas ofrecen, en un ámbito verdaderamente reducido, las más variadas características ambientales.

La investigación, durante varias décadas, estuvo a cargo de distinguidos visitantes alemanes, como —para citar dos nombres eminentes— el Barón don Alejandro von Bulow y el Doctor don Alejandro von Frantzius, quienes desde 1843 —año de la fundación de la extinta Universidad de Santo Tomás— tuvieron valiosa participación en las actividades exploradoras de aquella olvidada Sociedad

Itineraria, fundada también, como la Universidad, por el Doctor don José María Castro, el gran vidente del siglo XIX.

Más adelante vinieron los Doctores don Mauricio Wagner y don Carlos Scherzer, cuyo interés científico aparece bellamente confundido con su sentido estético cuando, en 1853, en uno de sus estudios, dicen de Costa Rica que “es la más tranquila y la más dichosa de sus hermanas de la América Española, país bendito por los cielos, donde la naturaleza se extiende sobre los contornos de la cordillera, en una maravillosa variedad de climas y productos”.

Estos viajeros —exploradores y escritores al tiempo— y luego otros, de nacionalidad británica y norteamericana, realizaron un estudio intensivo de nuestra flora, nuestra fauna, nuestra geología. Dedicáronse principalmente a la recolección, la observación, la descripción y la clasificación de las abundantes riquezas naturales de nuestro suelo. Pero hicieron también numerosas observaciones geográficas, meteorológicas, climatológicas e hidrográficas, así como —ya fuera del ámbito de las ciencias naturales— de orden antropológico: descubrimientos arqueológicos y estudios relacionados con las costumbres, la religión, la lengua y la distribución de las tribus aborígenes. En este último campo no puede dejar de recordarse sin un gesto de admiración, a quien no fue ya un circunstancial visitante de nuestro solar: el Obispo don Bernardo Augusto Thiel, santo y culto varón que supo unir, en admirable síntesis, un penetrante espíritu de observación con un infatigable celo evangelizador.

En los años 80 hizo su ingreso al país el distinguido grupo de naturalistas suizos que, en compañía de otros intelectuales, llegaban en cumplimiento de la sabia política trazada por el Licenciado don Mauro Fernández, de poner en manos de pedagogos y hombres de ciencia europeos, la organización y la dirección de los liceos que estaba produciendo su reforma educativa. Fueron ellos don Pablo Bolly, don Enrique Pittier, don Gustavo Michaud, y don Juan Rudín, cuyos nombres están íntimamente asociados con el desarrollo científico y cultural de la nación, y la mayor parte de los cuales dieron origen a respetabilísimas familias costarricenses. Como fruto de este movimiento se establecieron instituciones tan serias como el Instituto Físico-Geográfico y el Museo Nacional, alrededor de las cuales trabajarían más adelante los primeros investigadores propiamente costarricenses, como don José Fidel Tristán, graduado en el Instituto Pedagógico de Santiago de Chile, especialista en geografía y geología, y don Anastasio Alfaro, uno de los últimos graduados de la Universidad de Santo Tomás, especialista en zoología, botánica y arqueología.

El Smithsonian Institute de los Estados Unidos propició y financió investigaciones de carácter zoológico, que fueron llevadas a cabo por científicos norteamericanos; y



otras entidades sanitarias, agrícolas, geológicas y físico-geográficas del mismo país, auspiciaron por su parte otra serie de estudios. Pero en el capítulo sanitario intervinieron ya, desde las postrimerías del siglo XIX, distinguidos hombres de ciencia costarricenses. Entre ellos, el primero, el doctor don Carlos Durán, la más alta figura de la medicina nacional, quien con extraordinaria visión de médico e higienista, a la vez que planeó las principales instituciones asistenciales del país, puso los cimientos de nuestra patología regional. En efecto, junto con el doctor don Gerardo Jiménez Núñez, tan tempranamente desaparecido, realizó las primeras publicaciones sobre parasitología humana, coadyuvando a aclarar la etiología de la famosa enfermedad del “cansancio” la terrible anquilostomiasis.

Vinculados al venerable Hospital San Juan de Dios, el igual que Durán y Jiménez Núñez, los Doctores don Carlos Pupo y don Luis Paulino Jiménez contribuyeron al estudio de distintas enfermedades infecciosas e iniciaron los trabajos de laboratorio clínico, siendo todas estas, actividades precursoras de las hoy confiadas a la Facultad de Microbiología.

Y, después de la segunda década del presente siglo, comienza a adquirir verdadero renombre científico, tanto nacional como internacional, al Laboratorio del mismo Hospital San Juan de Dios, gracias a la labor benemérita del Doctor don Clodomiro Picado, verdadero iniciador entre nosotros de la investigación de tipo experimental y sistemático. Con Clorito —como con nota familiar pero de respetuoso afecto le conoció y continúa recordándolo el pueblo de Costa Rica— se abre profundo surco en la vida científica de la nación. Dotado de una curiosidad y una capacidad científicas extraordinarias, explora con indudable acierto una serie de ramas que hoy constituyen especialidades independientes: bacteriología, parasitología, inmunología, fisiología, fisiopatología, endocrinología, inmunoterapia, ecología, micología, hematología, herpetología. Y, a más de todo ello, Clorito crea y deja escuela: el Doctor don Antonio Peña Chavarría, hoy Decano de nuestra Facultad de Medicina, contribuye a esclarecer en 1925 la etiología de la *lieshmaniasis* cutánea; el Doctor don Tulio von Bülow, en 1937, a determinar la existencia de la *tripanosomiasis* humana. Estos dos profesionales, junto con los alemanes Nauck y Rotter, son por cierto quienes ponen las bases de nuestra medicina tropical. Y luego vendrán otros discípulos más jóvenes, como Trejos, y otros investigadores como Céspedes y Morera, ya todos ellos vinculados con la Universidad restablecida en 1941.

Entre tanto la investigación continúa en otras esferas: con don Ramiro Aguilar, en botánica; el Doctor Paul Schaufelberger, en geología; el Doctor don Julio César Ovarés, en dermatología; don Alexander Bierig, profesor honorario de la Universidad, en entomología; don José María Orozco, creador del riquísimo y hermoso Jardín Botánico

de la Ciudad Universitaria, en ese campo; don Rubén Torres, primer Decano de la antigua Escuela de Ciencias, en botánica; los Valerio, en zoología y botánica; y, entre los de más reciente formación, con don Jorge León, en botánica; el Doctor don Rafael Lucas Rodríguez, Director de nuestro Departamento de Biología, en botánica; el Doctor don John de Abate, en zoología; el Doctor don César Dóndoli, Director de nuestro Departamento de Geología, en ese campo; el Ingeniero don Gabriel Dengo, en geología; y tantos otros agrónomos, médicos, farmacéuticos, químicos, ingenieros y odontólogos, la mayor parte de ellos asociados en una u otra forma con la Universidad.

Como un simbólico reconocimiento a la labor de los investigadores ya desaparecidos, se ha colocado en los alrededores de este pabellón la augusta y meditativa cabeza en piedra de Clorito Picado, labrada por la mano privilegiada de Juan Rafael Chacón. Y es nuestra intención rendir homenaje a las pasadas generaciones de científicos, consagrando su recuerdo en el bronce, la piedra o el mármol. Pero estamos convencidos de que el mejor homenaje, el que más apreciará su espíritu inmortal, consiste en procurar que los jóvenes, los nuevos, mantengan los ideales de los idos, reproduzcan sus afanes, continúen su obra inacabable. Y este edificio, sus laboratorios, equipos y además facilidades, son la expresión material del propósito de la Universidad de estimular y facilitar las labores de esos científicos jóvenes, de esos investigadores nuevos. Porque lo anterior fue casi siempre esfuerzo aislado de hombres no menos aislados, en lucha con mil dificultades y limitaciones y no pocas veces envueltos en una total indiferencia. Y pretendemos que lo que siga sea un esfuerzo cooperativo y sistemático de hombres de ciencia, reunidos en equipo, y gozando del máximo de los estímulos espirituales y de las facilidades y compensaciones materiales que la institución pueda ofrecerles. Y así ha comenzado ya a ser. Los frutos de tal forma de trabajo pueden palpase por cualquiera en la calidad profesional de los graduados de la Escuela, y en el centenar de trabajos científicos originales publicados en los siete primeros números de nuestra ya prestigiada Revista de Biología Tropical. Y de hoy en adelante —tenemos plena seguridad— los resultados y los frutos van a ser aún mayores y mejores.

Para ello tenemos depositada nuestra confianza en los Doctores don Gonzalo Morales, Decano de la Facultad, don Bernal Fernández Piza y don Armando Ruiz Golcher, investigadores de dedicación exclusiva y directores, respectivamente, de los Departamentos de Microbiología y Parasitología; en el conjunto de los otros investigadores de tiempo completo y medio tiempo: Doctores don Alfonso Trejos, don Otto Jiménez, y don Rodrigo Zeledón; y Licenciados don Roger Bolaños y don Rodrigo Brenes; en el grupo de estimabilísimos profesores de horas sueltas que coadyuvan a poner la enseñanza en vivo y fecundo contacto con la práctica profesional; en don Pedro Vieto, competente egresado que tiene la responsabilidad de los Laboratorios

de Microbiología; en el cuerpo de auxiliares técnicos y administrativos que completan el personal de la Facultad; y —no menos importante por ser mencionado al final— en el pequeño pero brillante cuerpo estudiantil que se ha hecho digno de este gran esfuerzo realizado por la Universidad.

Con este hermoso edificio se inicia el conjunto arquitectónico y académico de las Ciencias Médicas, así como el del Departamento de Química, inaugurado en 1958, inició el de las Ciencias Básicas. A fines del mes de octubre se comenzó a construir, un poco hacia el oeste, el de la nueva Escuela de Medicina, que habrá de estar listo para el año académico de 1961 y, cuando los recursos lo permitan, habrán de levantarse, también en estos alrededores, los de Odontología y Farmacia.

El costo definitivo del pabellón de Microbiología fue de 1.616.921.15. En su diseño, cálculos estructurales y estudios complementarios, intervino todo el grupo profesional de nuestro espléndido Departamento de Planeamiento y Construcciones, timbre de orgullo de la arquitectura y la ingeniería costarricenses. Su construcción, cumplido el trámite legal de licitación pública, le fue confiada a la firma Monge y Alvarado, la cual realizó una labor digna de encomio.

El equipo científico concentrado en el edificio alcanza alrededor de la suma de 300.000.00, y existen gestiones bien encaminadas ante las Fundaciones Kellogg y Rockefeller para la obtención de otras maquinarias e instrumentos especializados. El mobiliario, la mayor parte del cual fue construido en los propios talleres universitarios, vale más de 150.000.00.

En espera de que puedan ocupar sus instalaciones definitivas, el edificio dará comprensivo albergue, por un año más, al cuerpo directivo de la Facultad de Medicina, y por varios, a distintas cátedras del Departamento de Biología

de la Facultad de Ciencias y Letras, así como a la Sección de Salud del Departamento de Bienestar y Orientación. Cuando dentro de unos momentos, después de escuchar las voces cálidas y frescas del Coro Universitario, todos ustedes, queridos amigos asistentes a este sencillo acto, lo recorran en nuestra compañía, podrán oír de los encargados de cada uno de sus servicios, así como de quienes tienen a su cuidado los propios de la Facultad de Microbiología, una breve explicación sobre su funcionamiento y sus objetivos. Tras lo cual deseamos tener el honor y el gusto de que ustedes compartan con estudiantes y profesores el modesto refrigerio que, año con año, ofrece la Universidad el día de la iniciación de cursos.

Y ahora, en nombre del Consejo Universitario, lo declaro formalmente inaugurado, y lo entrego en las manos competentes y limpias de la Facultad de Microbiología, de sus maestros y sus alumnos, de los investigadores y su personal administrativo, con la firme convicción de que harán de él un nuevo y fructuoso instrumento del progreso científico y social de Costa Rica.

Algunos de ustedes, jóvenes que hoy ingresan en la Universidad, vendrán a usarlo cuando alcancen la etapa de los estudios profesionales; otros irán a otros pabellones a seguir carreras tan útiles como la de la Microbiología, pero fueren donde fueren y usaren las instalaciones que usaren, todos deben tener bien claro que estos muros de la Ciudad Universitaria son la propiedad de la Patria, valga decir, de todos en cuanto todos sepamos honrarla debidamente, razón por la que el haberlos recibido y saludado hoy en el edificio de una escuela profesional y no en el de la Facultad de Ciencias y Letras en la que están llamados a dar sus primeros pasos académicos, atestigua e ilustra el carácter universal, fraternal y cooperativo de esta ingente empresa de cultura superior. ④



# Hematología Analítica

## Analytical Hematology



Editor Científico Dr. German Sáenz Renauld

**R**eitero lo expresado en mi premio de la quinta edición del libro Hematología Analítica, teoría, técnica, interpretación, y me permito agregar a esta sexta publicación, que lo aquí entregado al estudio de la hematología es un esfuerzo digno de encomio; alabanza que junto al editor responsable, Dr. German Sáenz Renauld, debe recibirla el conjunto de autores participantes, muchos de ellos jóvenes promesas que pondrán siempre en alto la Hematología nacional.

En la antigua religión irania se conocen seis períodos de la creación, que corresponden a seis ángeles superiores: “los

amesha spentas”, que rodean al dios Ahura Mazda. En la interpretación cristiana el símbolo de seis puntas formados por dos triángulos, puede ser el mundo que se dividía en cielo y tierra.

Una sexta edición científica señala, a mi juicio: perseverancia, dedicación, interés, esfuerzo, capacidad y conocimiento.

Felicito sinceramente al editor y al conjunto de autores. 4

Dr. Jorge Elizondo Cerdas  
Catedrático, Universidad de Costa Rica  
Ex-Director del Servicio de Hematología  
Hospital San Juan de Dios

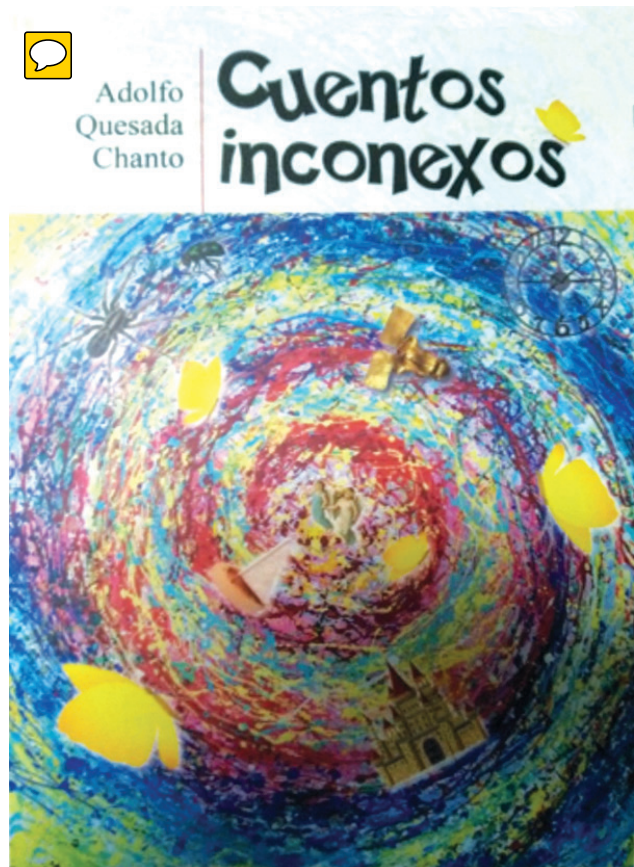
## Cuentos inconexos

**E**l Dr. Adolfo Quesada Chanto vuelve a incursionar en el campo de la **literatura**, y esta vez nos presenta un libro de cuentos que, como su nombre lo indica, no tienen relación alguna entre ellos, describiendo situaciones posiblemente reales, fantásticas o llenas de una maravillosa magia, siempre presente en nuestra vida cotidiana.

No es extraño que Adolfo continúe su obra **en** esta nueva faceta de su vida. Ha publicado más de 21 artículos científicos, tres libros en campo profesional y esta es su segunda obra literaria. ¿Por qué es importante mencionarlo? Porque estamos ante un hombre increíblemente estudioso, capaz de llevar a buen puerto cualquier trabajo que se dedique a realizar.

El libro contiene 26 cuentos, historias originadas de anécdotas y relatos escuchados, experiencias propias o ajenas, sueños por los que el autor ha transitado o la vida de los personajes surgidos de un cuadro famoso.

Los cuentos son cortos, escritos con una prosa sencilla y armoniosa, que invita al lector a conocer la historia hasta su desenlace, y continuar con un nuevo relato que nos da un giro inesperado ante el nuevo acontecimiento que se expone y nos lleva a un final tan fascinante como inesperado.



**Dr. Gabriel Muñoz Cernadas**





## Instrucciones para los autores

Actualizadas a agosto de 2017

La Revista del Colegio de Microbiólogos y Químicos Clínicos de Costa Rica (RCMQCCR) se publica cuatrimestralmente. Esta se dedica a la divulgación de trabajos científicos en las diferentes disciplinas de la microbiología, inmunología, parasitología y análisis clínicos en humanos y en animales, así como de las áreas de microbiología de aguas, industrial y de alimentos. Los artículos enviados a la RCMQCCR deben cumplir con las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas ([www.icmje.org/recommendations/](http://www.icmje.org/recommendations/)) y con las características editoriales para revistas impresas del Catálogo Latindex ([www.latindex.com](http://www.latindex.com)).

Solo se aceptarán para su consideración trabajos originales, en español o en inglés, que serán clasificados en categorías de acuerdo con su naturaleza como trabajos de investigación, casos clínicos, aspectos legales de la profesión, artículos de educación continua, cartas al editor y artículos especiales. Las revisiones bibliográficas serán solicitadas al autor por el editor de la revista. Las cartas al editor se publicarán de acuerdo con el criterio del editor jefe.

El autor principal debe presentar una carta en la que solicite la revisión del artículo para su publicación. En esta se debe consignar el nombre del artículo, el nombre del autor principal y coautores, título profesional o grado académico, el sitio o institución donde se realizó la investigación y su lugar de trabajo actual, el puesto profesional que ocupa en el momento del sometimiento, dirección electrónica y número de teléfono. Este último servirá de vínculo con la revista, pero no será publicado en caso de ser aceptado el trabajo. Esta carta debe venir firmada por el autor y los coautores.

Al someter el original del artículo a revisión, el autor y los coautores deben asegurar que el manuscrito no ha sido previamente publicado y que no está siendo analizado simultáneamente por otra revista. Todos los autores deben firmar la **Declaración de Responsabilidad y Conflicto de Intereses**; de este modo asumen, formalmente, la autoría del artículo y, además, en el caso de trabajos de investigación, observacionales o descriptivos, cumplen con los requisitos de la *Ley Reguladora de Investigación Biomédica* (Ley 9234, publicada en *La Gaceta* N.º 79 del 25 de abril de 2014), y en caso necesario, con la «Normativa para la Aprobación de Estudios Observacionales en los Centros Asistenciales de la Caja Costarricense de Seguro Social». El texto completo de esta normativa se encuentra en la dirección <http://www.cendeiss.sa.cr/etica/MODIFICACION-Y-ADICIONNORMATIVA.PDF>. Este documento se enviará por correo electrónico después de haber presentado la solicitud de revisión del artículo y debe ser devuelto a las oficinas del Colegio de Microbiólogos y Químicos Clínicos de Costa Rica. Este debe ser escaneado y enviado a la dirección [revistacmqc@gmail.com](mailto:revistacmqc@gmail.com).

Las opiniones, información y conclusiones emitidas en los artículos publicados, así como la veracidad de los resultados y las citas bibliográficas, son responsabilidad exclusiva del autor y coautores.

Todos los artículos deben ser presentados de forma digital en formato de Word (.doc o .docx), letra Times New Roman 12, interlineado a 2 líneas, justificado, a la dirección electrónica [revistacmqc@microbiologos.cr](mailto:revistacmqc@microbiologos.cr). Las cartas al editor no deben ser mayores de dos páginas. Las tablas, cuadros y fotografías deben presentarse correctamente identificados.

Los artículos de investigación deben presentarse respetando la siguiente estructura: introducción, material y métodos, resultados y discusión. Los artículos especiales, casos clínicos y otros, pueden adaptarse a otros formatos que serán aprobados por el Comité Editorial. Todos los artículos deben ir precedidos por un resumen en español e inglés de no más de 250 palabras y las palabras clave.

1. El título del artículo debe ser conciso, pero informativo, y debe despertar el interés del lector. En el título no se deben emplear abreviaturas.
2. El resumen debe incluir el propósito de la investigación, los materiales y métodos, los resultados y las conclusiones más importantes. Las cartas al editor no llevan resumen ni palabras clave.
3. La introducción debe resumir los antecedentes del estudio y explicar la hipótesis que se pretende analizar. Si usa abreviaturas debe explicar su significado la primera vez que las mencione.
4. Al describir los materiales y métodos, debe explicar correctamente los equipos empleados, métodos y reactivos usados en la investigación. En el caso de estudios con población humana, deben explicarse las características de esta, así como el procedimiento de la obtención del consentimiento informado para la participación en el estudio. La explicación detallada es fundamental para que los resultados puedan ser reproducibles por otro investigador.

5. Los resultados deben ser presentados de una forma cuidadosa y congruente con el texto escrito. Se pueden usar gráficos, cuadros o fotografías para explicarlos.

6. La discusión debe ser referida al trabajo realizado; se deben destacar los hallazgos encontrados y compararlos con otros estudios revisados.


7. Si se incluyen conclusiones, estas deben ser breves y precisas.

8. Las referencias se citarán de acuerdo a los *Requisitos de uniformidad para manuscritos presentados en revistas biomédicas*, conocido como Normas de Vancouver.

El Comité Editorial se reserva el derecho de aceptar, solicitar modificaciones o rechazar los artículos sometidos a su consideración y su fallo es inapelable.

Los artículos aceptados serán enviados de forma anónima a dos revisores externos especialistas en el tema, quienes, si es el caso, harán las sugerencias necesarias para que se corrija y se publique. Este será devuelto al autor principal y se volverá a someter a revisión.

La revista garantiza la confidencialidad en el proceso de revisión de los artículos y contará con un plazo máximo de 60 días para dar su veredicto.

Los artículos aceptados para su publicación pasarán a ser propiedad intelectual de la revista. Los artículos rechazados se destruyen y no se conservará copia de estos. 



## Próximos eventos



### 14th ASM Conference on Candida and Candidiasis

15 a 19 de abril de 2018

Providence, Rhode Island, U.S.A.

<https://www.asm.org/index.php/conferences>

### IV Simposio Latinoamericano de Papiloma Virus Humano (HPV)

26 y 27 de abril de 2018

Auditorio Universidad Católica Argentina.

Buenos Aires – Argentina

[www.aam.org](http://www.aam.org)

### ASM MICROBE (Asociación Americana de Microbiología)

7 a 11 de junio de 2018

Atlanta, Georgia, U.S.A.

<https://www.asm.org/index.php/asm-microbe-2018>

### VI Congreso Centroamericano y del Caribe de Infectología

13 a 16 de junio de 2018

Hotel Real Intercontinental, San José, Costa Rica

[www.apinfectologia.com](http://www.apinfectologia.com)

### 70th AACC Annual Scientific Meeting and Clinical Lab Expo

29 de julio a 2 de Agosto de 2018

Chicago, Illinois, U.S.A.

<https://www.aacc.org/lp2/70th-aacc-annual-scientific-meeting-and-clinical-lab-expo>

### XIV Congreso Internacional de Parasitología (ICOPA)

19 a 23 de agosto 2018

Daegu, Corea del Sur

[http://www.wfpnet.org/tab\\_icopa.php](http://www.wfpnet.org/tab_icopa.php)

### 21 Congreso de la Sociedad Europea de Virología

23 a 26 de setiembre de 2018

Atenas, Grecia

<http://www.escv2018.com/>

### 8th ASM Conference on Biofilms

7 a 11 de octubre de 2018

Washington, DC, U.S.A.

<https://www.asm.org/index.php/conferences>

### XXIV Congreso Latinoamericano de Microbiología – XL Congreso Chileno de Microbiología

13 a 16 de noviembre de 2018

Viña del Mar, Chile

<http://somich.cl/xiv-congreso-latinoamericano-de-microbiologia-xl-congreso-chileno-de-microbiologia/>







## AVISOS DEL COLEGIO

### Cuotas que rigen a partir del 1º enero de 2018.

Se avisa a los colegiados que conforme al artículo XLIII del Reglamento Interno del Colegio de Microbiólogos y Químicos Clínicos de Costa Rica, corresponde aplicar el aumento automático de la colegiatura y cuota de laboratorio.

Colegiatura **₡13.000**  
Laboratorio **₡6.500**  
Técnicos **₡2.500**  
Miembros en el exterior **₡2.500**

### Estimadas y estimados colegiados

Les recordamos que la base de datos del colegio debe actualizarse de forma continua; por tal razón, les solicitamos que realice la actualización mediante la fórmula que se diseñó para tal fin.


Pueden solicitarla mediante el correo electrónico: [colmqc@racsa.co.cr](mailto:colmqc@racsa.co.cr) o a través del fax 2225-5138.

### Aviso de morosidad

Se les recuerda a todos los microbiólogos del país la obligatoriedad del pago puntual de la Colegiatura, según el artículo 15 de la Ley Constitutiva del CMQC-Ley 771.

El incumplimiento de este artículo lleva al estado de morosidad y suspensión de la licencia de trabajo.





En la bioquímica de la vida  
encontramos la conexión  
perfecta para celebrar juntos  
estas fiestas

★ FELIZ ★  
*Navidad*  
— y —  
FELIZ AÑO NUEVO  
★★★



IN VITRO DIAGNOSTICS CENTROAMERICANA S.A.

Pavas-Rohrmoser de la Embajada Americana,  
550 mts. Norte. Edificio # 17  
Apdo.612-1005 B° México, San José-Costa Rica  
Tel: (506) 2231-3270 . Fax: 2231-2949

[www.wiener-lab.co.cr](http://www.wiener-lab.co.cr)  
[wiener.lab@racsa.co.cr](mailto:wiener.lab@racsa.co.cr)